UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

N° d'Ordre : 37

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

Faculté des Sciences de Marseille

POUR L'OBTENTION DU

GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Dr Henri OLLIVIER
Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Marseille

1re Thèse : Étude Cyto-Toxicologique de divers agents physiques et chimiques.

2me Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 Décembre 1946, devant la Commission d'Examen

MM. M. KOLLMANN, *Président*
L. CORNIL
P. CHOUX,
G. PETIT,
H. PRAT,
M. MOSINGER, *Examinateurs*

MONTRÉAL
Imprimerie Thérien Frères
1948

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

N° d'Ordre : 37

THÈSES

PRÉSENTÉES A LA

Faculté des Sciences de Marseille

POUR L'OBTENTION DU

GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

par

Dr Henri OLLIVIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Marseille

1re Thèse : Étude Cyto-Toxicologique de divers agents physiques et chimiques.

2me Thèse : Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 23 Décembre 1946, devant la Commission d'Examen

MM. M. KOLLMAN, *Président*
L. CORNIL,
P. CHOUX,
G. PETIT,
H. PRAT,
M. MOSINGER, *Examinateurs*

MONTRÉAL
Imprimerie Thérien Frères
1948

UNIVERSITÉ D'AIX-MARSEILLE

FACULTÉ DES SCIENCES DE MARSEILLE

Mort au champ d'honneur :
M. F. R. MARTY
Maître de conférences de Mathématiques
(14 juin 1940)

Doyen et professeur honoraire : M. MARCHAUD.

Professeurs honoraires : MM. : GAULLERY, J. PERES, J. COTTE, H. BIERRY.

Doyen : E. TRAYNARD. **Assesseur :** P. CHOUX

Secrétaire : H. LANFRANCHI.

Professeurs :

MM.	P. SEVE	Physique industrielle.
	A. TIAN	Chimie générale.
	M. KOLLMANN	Zoologie générale.
	J. BOSLER	Astronomie.
	E. TRAYNARD	Calcul différentiel et intégral.
	L. MARGAILLAN	Chimie industrielle.
	G. CORROY	Géologie et Minéralogie.
	P. CHOUX	Botanique générale.
	E. RAYMOND	Chimie P. C. B.
	R. THIRY	Mécanique rationnelle et mécanique des fluides.
	G. PETIT	Biologie animale.
	H. PRAT	Biologie végétale.
	P. ROUARD	Physique générale.
	N	Physiologie.
	R. CERIGHELLI	Agronomie coloniale.

Chargé de Cours :

M.	G. MORIN	Physiologie.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Maîtres de Conférences :

MM.	C. JAUSSERAN	Physique P. C. B.
	C. PAUC	Mathématiques.
	P. DESNUELLE	Chimie biologique et corps gras.
	A. FAVRE	Météorologie.

Chargés de Conférences :

MM.	Ct ROUCH	Océanographie.
	J ROCHE	Chimie biologique.
Mme	TAXY-FABRE	Géographie physique, Géologie appliquée.
MM.	E. CALVET	Chimie.
	J. TIMON-DAVID	Zoologie agricole.
	G. MALCUIT	Botanique appliquée.
	R. MOLINIER	Biologie végétale.

Maîtres de Conférences honoraires :

MM. E. MEISSONNIER
H. BIMAR
D. RICARD
R. PADOVA.

CYTO-TOXICOLOGIE DES PLANTULES DE BLÉ

HENRI OLLIVIER

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Marseille, France.

Étude cyto-toxicologique de l'influence de divers agents physiques et chimiques sur les plantules de blé

Extrait, sans changement de pagination, de la
Revue Canadienne de Biologie, 7: 35-159, 1948.

MONTRÉAL
1948

ÉTUDE CYTO-TOXICOLOGIQUE DE L'INFLUENCE DE DIVERS AGENTS PHYSIQUES ET CHIMIQUES SUR LES PLANTULES DE BLÉ

(Rayons X, Alcaloïdes, Sulfamides, Vitamines, Venins, Toxines, Substances caryoclasiques, etc.).

HENRI OLLIVIER

(*Faculté de Médecine de Marseille, France*)

Reçu le 17 septembre 1947.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Avant-Propos 36

Introduction 37

PREMIÈRE PARTIE:

INFLUENCE DE CERTAINS AGENTS PHYSIQUES

Chapitre 1: Rayons X 45

Chapitre 2: Emanation du Radium 61

Chapitre 3: Ultra-sons 62

DEUXIÈME PARTIE:

INFLUENCE DE CERTAINS AGENTS CHIMIQUES

Chapitre 4: Alcaloïdes: Colchicine, Atropine, Acotinine, Quinine, Strychnine, Nicotine, Caféine, etc. 65

Chapitre 5: Saponines 79

Chapitre 6: Arsenicaux: Cacodylate de Soude .. 80

Chapitre 7: Trypaflavine 88

Chapitre 8: Sels d'Indium 95

Chapitre 9: Sulfamides 96

Chapitre 10: Vitamines: B, C, K, PP, etc. 103

Chapitre 11: Hydrate de Chloral 107

Chapitre 12: Sels métalliques divers: Plomb, Mercure 108

Chapitre 13: Venin d'Abeille 110

Chapitre 14: Pénicilline 116

Chapitre 15: Tuberculine 117

TROISIÈME PARTIE

VUE D'ENSEMBLE SUR LES LÉSIONS

Pages

Chapitre 16: Les divers types de lésions élémentaires: fondamentales; sélectives .. 119

Chapitre 17: Les différentes phases des effets toxiques 126

Chapitre 18: La gradation toxique de la plantule de Blé 128

Conclusion 132

Summary 133

Bibliographie 136

Planches hors-texte 146

AVANT-PROPOS [1]

Le but de ce travail est d'étudier, sur la cellule, les effets d'un certain nombre de toxiques:

— agents physiques, tels les rayons X, les émanations du radium, les ultra-sons.

— agents chimiques de constitution bien définie, tels des alcaloïdes, des vitamines, des sulfamides, des sels métalliques:

— enfin, corps chimiques de constitution mal définie, comme les venins et les toxines.

Notre matériel a été emprunté à la biologie végétale. En effet les graines en germination se sont révélées convenir parfaitement à ces études de cyto-toxicologie, et ceci pour les raisons suivantes:

1° D'abord, par la grande activité de prolifération cellulaire qui règne dans leurs méristèmes;

2° Ensuite parce que leurs cellules méristématiques, bien que disposées en alignements selon des gradients de croissance définis, sont indifférenciées et polyvalentes. Comme elles sont, en outre, situées dans des organes de petite taille se laissant facilement pénétrer par les substances en jeu, ces cellules, à potentialité la-

[1] La publication et l'impression de ce travail ont pu être réalisées grâce au précieux concours que nous ont apporté MM. les Professeurs H. PRAT, L.-C. SIMARD et M. LAUGIER, Secrétaire de l'O. N. U.; qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre vive gratitude.

tente très élevée, se rapprochent beaucoup de la cellule isolée typique, de l'« unité biologique » fondamentale.

3° Enfin, parce que ce matériel permet d'observer des cellules sous un petit volume, tout en évitant la disposition anarchique rencontrée dans les cultures de tissus.

INTRODUCTION

I. — OBJET DES RECHERCHES

Si l'expérimentation chez l'animal donne une bonne vue d'ensemble des phénomènes toxiques, elle ne révèle pas en général avec assez de précision les processus lésionnels élémentaires. En effet ces derniers y sont masqués par une foule d'interactions nées de la spécialisation des tissus; par des effets d'accumulation, de sensibilisation, de réceptivité; par des effets secondaires tardifs, etc.

Il fallait donc trouver un matériel permettant: 1° de pousser l'analyse des manifestations lésionnelles des agents toxiques jusqu'à leur expression cellulaire; 2° de classer, en fonction d'un même test, les variétés de lésions produites par des toxiques très divers. [1]

Le problème revenait ainsi à ne plus envisager le toxique en face d'un organisme entier, association de cellules à fonctions hautement spécialisées, mais à le considérer sous un angle beaucoup plus élémentaire, en face d'une seule cellule en particulier. En d'autres termes, il fallait essayer de réaliser des « micro-intoxications », sans toutefois s'adresser aux protistes, dont la biologie s'éloigne par trop de celle des êtres pluri-cellulaires. Le matériel végétal nous a permis de réunir ces conditions. L'un des buts principaux de ces recherches de cyto-toxicologie est d'élucider le mécanisme qui déclanche la malignité de la prolifération cellulaire, c'est-à-dire le problème du cancer.

Ce sont les frères Hertwig qui, en 1886, ont ouvert la voie de l'expérimentation en pathologie caryocinétique, en produisant sur l'œuf de *Strongylocentrotus lividus*, un arrêt des divisions nucléaires et du clivage cellulaire, par l'action de la quinine et de l'hydrate de chloral. En 1888, Schottlander obtient, par l'action du chlorure de zinc sur la cornée de la Grenouille, des mitoses multipolaires. Galeotti, en 1893, faisant agir sur la queue de la

[1] Il deviendra dès lors possible de contrôler la théorie de Clarck, selon laquelle les cellules réagissent toutes de la même façon à l'action des toxiques, que ceux-ci soient chimiques ou physiques.

Salamandre l'iodure de potassium, le sulfate de zinc, l'acide chromique et l'antipyrine, obtient de nombreuses anomalies de la caryocinèse telles que: l'asymétrie, la pluripolarité, les mouvements aberrants des chromosomes et de nombreuses figures hypochromatiques et hyperchromatiques. En 1904, Nemec (116) puis, plus tard, Kemp et Van Regemorter, étudiant l'action du chloral sur un matériel végétal, démontrent la possibilité de l'induction chimique de la *polyploïdie.*

De nos jours, de nombreux auteurs se sont attachés à l'étude de l'action des agents physiques et chimiques les plus variés sur la caryocinèse. Citons, en ce qui concerne les rayons X, les travaux de Lacassagne et Monod (185), d'Alberti et Politzer (1) sur les cellules animales; d'Atabekova, d'Afanassieva, de Breslavetz, de Ripley sur les cellules végétales. Rezzesi étudie les anomalies caryocinétiques produites in vitro par l'addition de bromure de radium dans des cultures de tissus, Mottram (113) compare, sur des racines de pois, les effets des rayons gamma, de la température et du violet de gentiane. Lewis recherche les perturbations caryocinétiques provoquées par la chaleur.

Mais c'est surtout à la suite des travaux de Dustin (43 à 50) et de son école sur la curieuse action de la colchicine qu'a fleuri toute une série de recherches, entreprises à la fois sur les animaux et sur les végétaux avec des substances chimiques variées: poisons minéraux, anesthésiques, narcotiques, colorants vitaux, alcaloïdes, hydrocarbures cancérigènes, etc. Ces travaux, qui ont puissamment contribué au développement de la cytotoxicologie, ont été exécutés notamment par: Lewis, Ludford (101), Havas, Gavaudan (56 à 62), Blakeslee (13 à 17), Mangenot (102 à 106), Sannié et Verne, Mauer, Earle, Voegtlin, Guinochet (73), Garrigues (54), Cornil (27 à 36), Thomas (143 à 145), Sentein (134 à 136), etc.

Le terme de « poison caryoclasique », créé par Dustin, désigne toute substance capable de provoquer, à dose suffisante, une destruction nucléaire brutale. Toutefois, dans l'esprit même de son créateur, il n'implique pas que ces substances soient inoffensives pour le péricaryone. Si elles ont bien un degré variable d'affinité toxique pour les différents constituants de la cellule, il paraît impossible d'admettre qu'elles puissent léser le noyau tout en respectant totalement le cytoplasme. C'est d'ailleurs dans ce sens que, dès 1937, Cornil et Poursines (28), à la 32ième Réunion de l'Association des Anatomistes, avaient souligné que la qualification

de « caryoclasique » pouvait être donnée à toute substance dont les manifestations lésionnelles se traduisaient par un tropisme nucléaire prédominant.

II. — EXÉCUTION DU TRAVAIL

Ce travail est l'exposé condensé des recherches que nous poursuivons, depuis 1938, sous la direction de nos Maîtres, M. le Doyen Cornil, MM. les Professeurs Mosinger et Poursines, dans divers laboratoires de l'Université d'Aix-Marseille: ceux de Médecine expérimentale, d'Anatomie pathologique, de Toxicologie médico-légale, du Centre anti-cancéreux, du Centre National des Recherches et de la Faculté des Sciences. Nous tenons à remercier M. le Professeur Prat des conseils qu'il nous a toujours si amicalement prodigués et de l'aide qu'il nous a apportée dans l'élaboration de ce mémoire, par l'objectivité de ses critiques. Nous tenons aussi à exprimer toute notre gratitude à M. le Professeur Mangenot pour l'accueil aimable qu'il nous a réservé dans son Laboratoire et pour les conseils éclairés qu'il a bien voulu nous donner sur une question qui relève de sa haute compétence. Nous ne saurions oublier de remercier MM. les Professeurs Cerighelli, David et Gaffier pour tous les conseils qu'ils nous ont donnés.

III. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

1° Matériel.

Après avoir utilisé des germes, tels que celui de la Pomme de terre, nous avons essayé diverses espèces de graines: Blé, Pois, Fèves, Oignon, Cresson, Maïs. C'est avec le Blé que notre méthode histologique a donné les meilleurs résultats. [1]

Les germoirs étaient constitués (Planche I D) par de petites assiettes en porcelaine ou en verre, tous identiques pour chaque série d'expérience. Les graines, disposées *selon une même orientation,* y reposaient sur de la ouate cellulosique. Les pots étaient en porcelaine et de forme évasée (Planche I C), de façon à permettre une aération constante et à éviter les phénomènes d'asphyxie. Leurs liquides étaient régulièrement aérés par une petite soufflerie, qui permettait d'y faire barboter l'air sans traumatiser les plantules.

---

[1] Généralement nous utilisions des grains de blé germant à 98%, mais pour certaines expériences, visant à mettre en relief les effets de stimulation, nous utilisions des graines à pourcentage de germination réduit, c'est-à-dire à 70 ou 80%.

Les liquides employés étaient les solutions toxiques et l'eau de germination: 1° — Les solutions toxiques contenaient la substance étudiée à des concentrations [1] s'échelonnant entre 10^{-2} et 10^{-7}. Préparées par la méthode des dilutions successives, elles étaient conservées à l'abri de la lumière, pour éviter la désintégration des corps dont les solutions sont instables.

2°) *L'eau de germination*, était de l'eau distillée ordinaire, bien aérée, issue d'un même flacon pour une même expérience. Nous avons essayé d'utiliser des liquides nutritifs (Knop etc.), ou d'ajouter de petites quantités de sulfate de calcium. Mais l'eau distillée est préférable, car elle met à l'abri des réactions chimiques secondaires pouvant éventuellement se produire entre les produits ajoutés et le toxique.

L'étuve à germination était constituée par une étuve électrique, obscure et peinte en noir, réglée pour une température de 21° et pourvue d'une atmosphère saturée de vapeur d'eau. Cette dernière précaution était importante pour empêcher l'évaporation des liquides des germoirs et éviter l'enrichissement de leurs concentrations.

Tous nos travaux ont été conduits de manière à ce que les conditions physico-chimiques soient rigoureusement identiques pour chaque germoir: éclairage, température, humidité, aération, orientation, eau de germination (en volume et en qualité) etc., devant être autant de facteurs fixes. Seules variaient, d'un germoir ou d'un pot à l'autre, la présence et la quantité de la substance étudiée. Chaque expérience comprenait au moins deux témoins, pour parer aux « germoirs ratés », dûs à des facteurs impondérables, que les biologistes connaissent bien.

2° Prélèvement radiculaires.

Ils étaient effectués selon un horaire dépendant du temps d'action du toxique. Ce temps est variable [2], mais il est toujours fonction de la durée des différentes phases de la caryocinèse. Les prélèvements portaient sur la portion subterminale des pointes des racines (fig. 1), que l'on sectionne à 8 ou 10 millimètres au-dessus de leur extrémité.

---

[1] Ajoutons que notre technique permet parfaitement d'utiliser des concentrations moléculaires dont l'intérêt en matière de toxicologie comparative et sélective a été bien mis en lumière par Sannié et Verne.

[2] Généralement les prélèvements étaient effectués après ½ heure, 2 h., 3 h., 4 h., 6 h., 18 h., 24 h., puis de jour en jour.

Immédiatement après leur section ces pointes radiculaires étaient colorées, en masse et à chaud, par une solution de *carmin acétique ferrique,* puis écrasées prudemment entre lame et lamelle, dans du liquide de Amann [1] (Pl. II A et B). Leur laquage secondaire et leur décoloration ne permettaient pas de les conserver, mais obligeaient à les interpréter dans les dix à quinze jours suivant leur fabrication. Les avantages de ce genre de préparations résident dans:

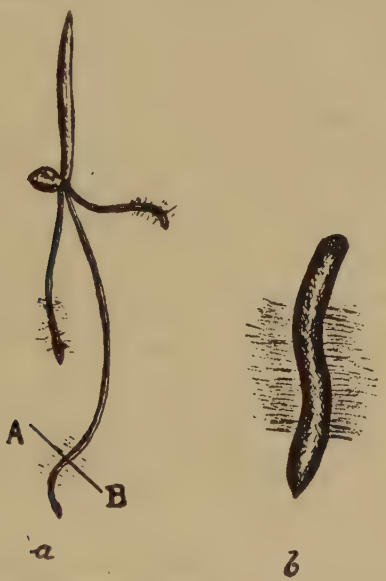


Figure 1. — a) plantule de Blé; la droite A B montre la hauteur à laquelle les sections sont faites; b) prélèvement radiculaire, grossi six fois.

1°) *La rapidité de leur réalisation,* puisqu'il ne s'écoule en moyenne que dix minutes entre l'instant de prélèvement et celui où son interprétation microscopique est possible. La coloration et la fixation ne demandent pas plus de 2 à 3 minutes, ce qui permet d'étudier instantanément, en les surprenant presque « in-vivo », les modifications histologiques et cinétiques.

2°) *Le fait qu'elles sont constituées,* non par des coupes de cellules, mais *par des étalements cellulaires,* qu'une habileté technique permet d'obtenir sur une seule épaisseur.

Ajoutons que nous avons eu quelquefois recours aux coupes histologiques classiques, après inclusion à la paraffine, pour essa-

[1] Nous avons utilisé tous les mélanges de Amann, mais notre préférence va au « chloralphénol », parce qu'il donne une décoloration moins rapide des préparations.

yer de préciser certains points de nos recherches par d'autres méthodes histo-chimiques. En particulier la méthode de Feulgen nous a été utile par sa sensibilité et sa finesse (Mangenot, 106).

3° **Observations physiotoxiques.**

1° Germination.

Il nous a paru intéressant de ne pas nous attacher au seul pourcentage des germinations parfaites, mais de considérer:

a) *Le pourcentage des graines* dont la germination est « *ébauchée* ». Peu nous importe, dans cette évaluation, le devenir des plantules. Il suffit, pour compter les graines dans cette catégorie, qu'il y ait eu amorçage des phénomènes de germination. Nous les appelons aussi « graines démarrées ». Elles sont particulièrement intéressantes, certains corps étant capables d'inhiber ou de stimuler les premiers mécanismes intra-cellulaires à la base du déclanchement de la germination.

b) *Le pourcentage des germinations « avortées »*, c'est-à-dire des graines dont la pousse s'amorce d'abord puis s'arrête avant la fin de la germination.

c) *Le pourcentage des germinations complètes*, c'est-à-dire, selon la terminologie classique, des plantules qui se développent assez longtemps pour épuiser toutes les matières de réserve de la graine. Dans nos expériences la germination durait 10 à 13 jours.

d) *Le pourcentage des graines « mortes » ou « tuées »*, c'est-à-dire de celles qui n'ont été le siège d'aucun phénomène germinatifs, tout au moins apparent; elles peuvent être mortes avant l'expérience, ou avoir été tuées par l'agent employé.

e) *L'énergie germinative*, représentée par l'évaluation du pourcentage de germination en fonction du temps.

Pour chacun de ces pourcentages nous avons établi des graphiques en portant les pourcentages en ordonnées cartésiennes et les concentrations en abscisses logarithmiques (fig. 16).

2° Croissance des plantules.

L'étude de la croissance des plantules était faite en établissant:

a) *La courbe de croissance des tiges et des racines* de chaque germoir, pendant toute la durée de l'expérience (fig. 2) ;

b) Des diagrammes donnant, tous les deux jours, une vue d'ensemble de l'expérience entière (fig. 13). Ceux-ci étaient obtenus en portant en ordonnées la longueur moyenne des racines

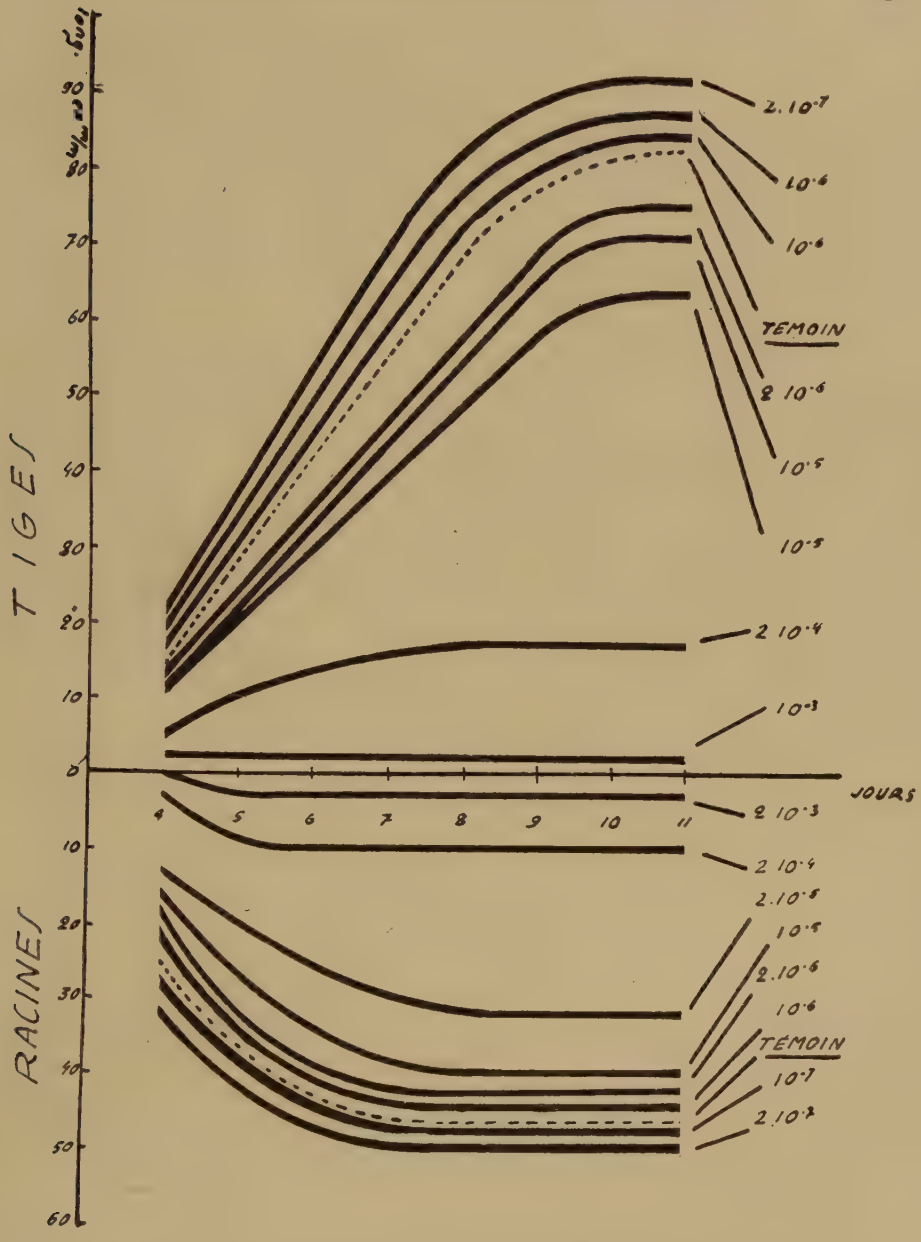


Figure 2. — Exemple de courbes de croissance d'une expérience complète. Chaque courbe représente la courbe de croissance des racines ou des tiges à une concentration déterminée. Le tracé en pointillé est celui des témoins. Ces graphiques permettent d'observer les effets physiotoxiques accélérateurs (courbes au-delà de celle du témoin) et inhibiteurs (courbes en-deça de celle du témoin). Cacodylate de soude.

et des tiges pour chaque germoir et en abscisses la concentration toxique correspondante. Ils étaient dessinés sur papier millimètré transparent, ce qui permet, en fin d'expérience, de les superposer; les témoins étaient dessinés à l'encre rouge. Il est surtout intéressant d'établir un diagramme vers le 5ème ou 6ème jour de chaque expérience: c'est à cette époque que les différences entre les germoirs sont les mieux marquées. Par la suite elles deviennent moins nettes.

PREMIÈRE PARTIE:

INFLUENCE DE CERTAINS AGENTS PHYSIQUES

CHAPITRE PREMIER:

ACTION DES RAYONS X [1]

I. — GÉNÉRALITÉS

De nombreux auteurs se sont consacrés à l'étude des effets des radiations sur la germination et la croissance des végétaux. E. Gille (63) notamment a étudié l'action des rayons ultra-violets. D'autres auteurs, comme Guilleminot (69), Jungling (80), Glocker (65 et 66), Langerdorff (87), Patten et Wygoder (122), Koernicke (81) et Milovidov ont exposé des plantules aux rayons X. Leurs résultats sont loin d'être concordants, ce qui provient, en grande partie, de la diversité des doses et de celle des espèces botaniques utilisées. Duggar (42), souligne la divergence des points de vue: « La majeure partie des recherches étudiant les phases physiologiques du problème s'accordent pour reconnaître que la germination de la graine est bien influencée par les rayons X, tandis que les constituants anatomiques de la plante sont particulièrement sensibles aux effets nuisibles. En dépit de l'emploi d'une dosimétrie internationale, là où certains découvrent un effet inhibiteur, d'autres parlent d'un effet accélérateur ».

Nos expériences n'avaient certes pas la prétention d'apporter une solution à un débat qui se prolonge depuis plus de 50 ans. Notre but était seulement de voir si les rayons X et les rayons gamma produisent sur les cellules des lésions spécifiques; ou bien si les lésions qu'ils provoquent sont analogues à celles dues à l'action des autres toxiques.

Lamarque et ses collaborateurs (86) indiquent que les effets biologiques des rayons X se divisent en effets immédiats et en effets tardifs. Ils font remarquer toutefois que cette classification

---

[1] Ces travaux ont été effectués dans les laboratoires du Centre Anticancéreux de Marseille, en collaboration avec M. Nahmias, que nous tenons à remercier ici tout particulièrement. Nous regrettons que les difficultés matérielles rencontrées pour la construction du « cyclotron » auquel il travaille depuis plusieurs années ne nous aient pas permis de compléter nos résultats par l'étude des effets toxiques des neutrons. Nous sommes ainsi dans l'obligation de renvoyer à plus tard les recherches projetées dans cette voie.

est loin de satisfaire l'esprit: Les « *effets perceptibles immédiats* » sont le résultat de l'administration rapide, parfois brutale, de doses fortes; ils précèdent de peu ou accompagnent la mort cellulaire et, de ce fait, masquent complètement les effets tardifs. Pour qu'il y ait une manifestation immédiatement visible, il faut que la dose administrée ait été suffisante pour entraîner la participation à la lésion de la grande majorité des constituants cellulaires; ou encore que le traumatisme ait été assez fort pour atteindre tous les centres vitaux et empêcher toute réparation. Ainsi les manifestations immédiates sont-elles presque toujours caractérisées par des signes de léthalité.

Les « *effets perceptibles secondaires* » s'observent pour des doses moins fortes. Dans ce cas les phénomènes lésionnels n'apparaissent qu'après une période plus ou moins longue de vie en apparence normale. Ainsi apparaît la notion d'un « *temps de latence* » entre le traumatisme et les manifestations visibles. A côté de lésions qui se terminent encore par la mort, on peut alors en observer d'autres, plus bénignes bien que toujours irréversibles, qui sont compatibles avec la vie des cellules. Ce sont, par exemple: l'allongement de la durée du clivage, certaines altérations mitotiques, ou encore des modifications permanentes dans les caractères héréditaires pouvant aller jusqu'à la création de nouvelles races (v. Sagols: 132).

Puisque la dose intervient dans le déclanchement des processus lésionnels, nous devons à ce propos rappeler la notion de « *radiosensibilité cellulaire* », qui explique le fait que, sur un même tissu, l'action d'une faible dose de rayons X est variable suivant le point considéré. Il existe à cela deux explications possibles:

1) Pour Scott et Clarck (25), ce phénomène serait dû à une véritable inégalité dans la sensibilité des cellules aux radiations: c'est la « théorie de la variation individuelle ». Il se rattacherait dès lors à un fait plus général: l'existence, dans tout organe végétal, de « gradients de sensibilité cellulaire ». (V. Prat, 124.)

2) Pour Holweck et Lacassagne (76 à 78), toutes les cellules seraient également sensibles. Mais les radiations, bien qu'apparemment homogènes, distribueraient leur énergie [1] au hasard. Les effets observés ne seraient ainsi que le résultat des chances qu'une

[1] Les rayons X sont émis sous forme de « quanta », c'est-à-dire de petites particules possédant une énergie propre, et ils tombent sur la population cellulaire suivant les lois du hasard, tout comme des projectiles autour d'une cible.

cellule a d'être frappée, et d'être frappée précisément là où il faut pour montrer l'effet recherché. C'est la « *théorie des probabilités* ». Une pareille conception est surtout basée sur la ressemblance entre les courbes expérimentales obtenues et les courbes de probabilités (courbes sigmoïdes).

Les biologistes admettent généralement la *théorie de la variation individuelle;* les physiciens au contraire inclinent vers *celle des probabilités.*

Pour notre objectif présent, la cause de cette variation compte peu; seule importe son existence. Nous savons cependant que de nombreuses recherches ont démontré que la radiosensibilité cellulaire n'est pas constante: elle varie non seulement d'une cellule à l'autre, mais encore au cours de l'évolution des cellules et des tissus, ce qui vient à l'appui de la première thèse. Rappelons que, selon la loi de Bergonié-Tribondeau, les rayons X agissent sur les cellules avec d'autant plus d'intensité que: 1. l'activité reproductrice de celles-ci est plus grande; 2. leur devenir caryocinétique est plus long; 3. leur morphologie et leurs fonctions sont moins définitivement fixées. Ceci donnerait raison à la première hypothèse et permettrait de relier le gradient de radiosensibilité au gradient de maturation cellulaire (v. Prat, 124).

II. — PROTOCOLE EXPÉRIMENTAL

Nous nous sommes attachés surtout à observer les effets perceptibles tardifs des rayons X: effets physiotoxiques sur la croissance des plantules; effets histotoxiques sur les méristèmes radiculaires. Les derniers comprennent des modifications des cellules quiescentes (effets statiques) et des troubles de la caryocinèse et de la cytodiérèse (effets dynamiques), sur lesquels Koernicke (81), Nadon (115) et surtout Milovidov ont déjà insisté.

A. — Matériel biologique.

Nous n'avons pas recherché les modifications des pourcentages de germination sous l'effet des radiations X, mais seulement utilisé les plantules. Ces dernières nous ont paru être particulièrement désignées pour une telle étude, leurs cellules étant, pour une large part, indifférenciées, à potentialités multiples et douées d'un grand potentiel cinétique. C'est donc sur elles que, selon la loi de Bergonié-Tribondeau, les rayons X doivent agir avec le plus d'intensité. Rappelons que, déjà en 1910, Guilleminot (70) avait fait quelques essais intéressants en irradiant des

graines [1] à l'« état de repos ». Plus tard Jungling, Glocker et Langendorff ont employé des plantules de « *Vicia faba* », en irradiant l'extrémité du cône germinatif.

Nous avons utilisé des plantules de blé au quatrième jour de germination, sélectionnées et réparties en germoirs de trente plantules parfaitement homogènes.

B. — Irradiations.

1° Techniques.

Nous procédions tantôt à l'irradiation des germoirs, tantôt à l'irradiation directe des racines; ceci pour obtenir une meilleure répartition de la dose, et surtout pour que tous les points considérés reçoivent bien une même quantité de radiations. Le faisceau irradiant avait une direction tantôt horizontale tantôt verticale par rapport aux tests.

a) *Irradiation à l'aide d'un faisceau horizontal* (I fig 3). Le faisceau horizontal traversait un parallélépipède perforé constitué (II fig. 3) par 12 tubes de verre de 10 m/m de diamètre et de 1 cm. de long, ouverts aux deux bouts, lesquels étaient accolés les uns aux autres à la manière des alvéoles d'abeille. Ces tubes réalisaient un support dans lequel on plaçait les racines, leurs pointes germinatives se trouvant ainsi réunies en buisson (III, fig. 3) et orientées d'un même côté et sur un même plan. L'inconvénient de ces « buissons » est de traumatiser de nombreuses racines, ce qui rend l'interprétation histologique plus délicate. Leur avantage est que l'irradiation est appliquée à distance égale pour chaque élément et dans un faisceau de petit diamètre, ce qui permet d'obtenir une irradiation homogène en donnant à l'axe des tubes la direction du faisceau irradiant.

b) *Irradiation par faisceau vertical* (IV et V fig. 3). Le faisceau vertical se projetait sur une mosaïque de germoirs, disposés en cercle sur une calotte sphérique de rayon égal à la distance entre l'anode et les germoirs. Ainsi chacun d'eux était placé dans des conditions identiques par rapport à la source irradiante.

---

[1] L'inconvénient de ce test biologique est que la graine au repos est constituée par des cellules à l'état de vie ralentie, donc peu radiosensibles; d'où la nécessité d'avoir recours à des doses très importantes de rayons.

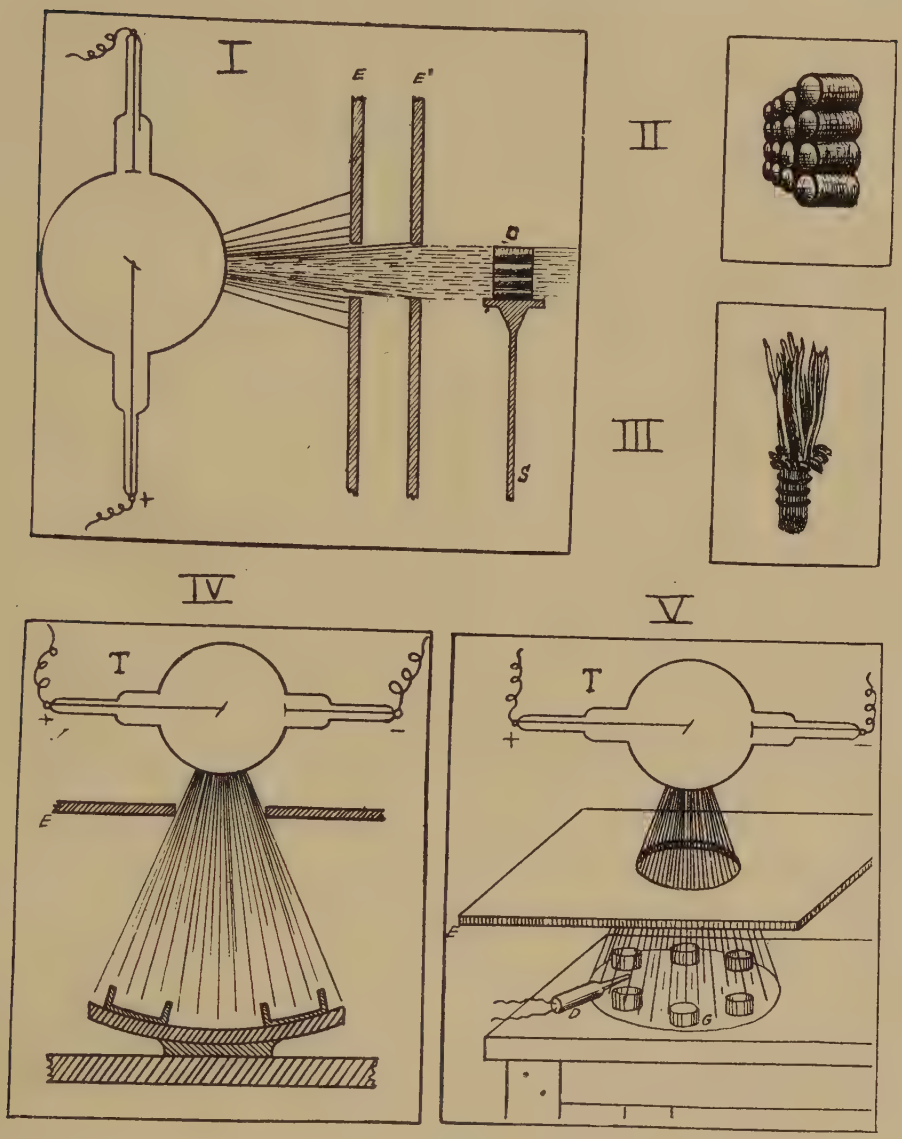


Figure 3. — Dispositifs pour irradiation des plantules par les rayons X: I: faisceau horizontal; E, E': écrans; C: parallélépipède perforé (détaillé en II); III: buisson de plantules IV: Faisceau vertical; E: écran; S: support en cupule; V: vue perspective du même dispositif; D: dosimètre; G: germoirs.

TABLEAU I: ACTION DES RAYONS X
IRRADIATIONS PROGRESSIVES ET TEMPS CROISSANTS
(Débit constant: 35 R par minute)

GERMOIRS	IRRADIATIONS	
	Doses en U.R.	Durée en minutes
Témoins	0	0
Tests		
I	70	2
II	140	4
III	210	6
IV	280	8
V	350	10
VI	420	12
VII	700	20
VIII	1050	30
IX	1400	40
X	1750	50
XI	2100	60
XII	2450	70

TABLEAU II: ACTION DES RAYONS X
IRRADIATIONS FIXES ET TEMPS VARIABLES
(Débit variable: de 100 à 16,6 R par minute)

GERMOIRS	IRRADIATIONS	
	Doses en U.R.	Durée en minutes
Témoins	0	0
Tests		
I	1500	15
II	1500	30
III	1500	45
IV	1500	60
V	1500	75
VI	1500	90

2° Précautions spéciales.

Diverses précautions doivent être prises. Elles consistent: a) à ne pas traumatiser les racines au cours des manipulations;

danger sensible, nous l'avons vu, dans le premier procédé; b) à éviter leur dessication par la chaleur que produisent les générateurs des rayons X. On y parvient en interposant entre la source et les germoirs une épaisseur de papier buvard imbibé d'eau.

Pour parer à l'élévation thermique, on maintient, d'autre part, un courant d'air continu sur les cultures.

3° Modalités.

Nous avons procédé selon les modalités suivantes: a) doses croissantes en des temps croissants (tableau I) ; b) doses fixes en des temps différents (tableau II) de façon à envisager le problème en fonction de la dose et en fonction de son débit. Nous nous proposons, dans une étude ultérieure, de voir les effets provoqués par des irradiations fractionnées, pour essayer de provoquer des intoxications chroniques.

Le générateur de rayons X était un tube à anode en tungstène, soumis à une tension pulsatoire de 65,000 volts.

Chacune de nos expériences a été faite avec l'aide d'un dosimètre de Hammer, dont la chambre d'ionisation faisait partie de la mosaïque des tests irradiés. (D en V fig. 3).

Les doses sont exprimées en Unité Arbitraires (U. A.). Toutefois elles sont proches des doses Unités Roentgen (U.R.). Nous tenons à rappeler qu'elles ne pourraient pas être prises comme terme de comparaison pour des expériences conduites avec des radiations différentes.

Nous avons voulu voir s'il n'était pas possible, du point de vue cytologique, d'établir une gamme de lésions en fonction de la dose et si, à une dose déterminée, ne correspondait pas une lésion déterminée. Pour mener à bien cette étude nous avons dû rechercher:

a) la « dose seuil » [1] c'est-à-dire la plus petite dose de Roentgens pour laquelle on obtient un effet;

b) la « *dose léthale* » [1] c'est-à-dire la dose qui tue brutalement et qui ne permet pas l'étude des effets perceptibles secondaires.

Les doses comprises entre ces deux limites sont celles que nous avons qualifiées de « *doses actives* ». Elles s'échelonnaient, dans les 15 expériences que nous avons poursuivies, entre 70 r et 2.500 r. Nous qualifions de « faibles » les doses voisines de

[1] Ces doses sont extrêmement variables d'un tissu à l'autre et d'une espèce à l'autre.

350 r, de « *moyennes* » les doses voisines de 1400 r, et de « *fortes* » les doses voisines de 2.100 r.

Les prélèvement étaient effectués au bout des temps suivants: ½ h., 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 heures; puis au quatrième, au cinquième, au huitième et au douzième jour, après l'irradiation. Ils étaient colorés en masse, par le carmin acétique ferrique à chaud.

III. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Effets physiotoxiques perceptibles tardifs.

1° Action sur les graines.

D'une manière générale les graines irradiées sont plus volumineuses et gonflées, ce qui traduit une turgescence plus grande, en relation avec une inhibition plus importante. A partir de doses voisines de 900 r, elles prennent une coloration brunâtre; phénomène d'autant plus fréquent et intense que la dose est plus forte.

2° Action sur les tiges et feuilles.

Pour de faibles doses, de l'ordre de 70 r, nous avons pu observer, à plusieurs reprises, une très légère accélération de la croissance des pousses, effet stimulant vérifiant la loi d'Arndt-Schultz. Pour les doses supérieures à 100 r on note *une inhibition progressive et rapide* jusqu'à 1.400 r, dose pour laquelle l'effet inhibiteur est presque à son maximum (Planche I A).

Plusieurs fois nous avons observé, par rapport aux témoins un *verdissement plus marqué* [1], ou plus exactement une coloration moins jaunâtre des feuilles, qui semblent virer au vert sous l'influence des doses plus fortes.

Bien que leur croissance soit diminuée, pour les doses moyennes les tigelles se montrent souvent plus trapues, avec des diamètres légèrement plus grands. Sous l'action de fortes doses, elles perdent leur rigidité, deviennent plus molles et légèrement flétries.

Signalons aussi un retard, d'autant plus accusé que la dose est forte, dans l'apparition des premières feuilles; c'est-à-dire une inhibition progressive de la précocité de la plantule.

3° Action sur les racines.

Nous avons observé sur les racines:

a) *Un effet inhibiteur.* Pour toutes les doses actives comprises entre 70 r et 1.000 r, cet effet est progressif et rapide.

[1] Ce phénomène est d'autant mieux visible que nos expériences, rappelons-le, ont lieu à l'obscurité, ce qui donne normalement des plantules à feuilles jaunâtres.

Atteignant son maximum autour de 1.000 r, il n'est pas plus marqué pour les doses supérieures figurant dans la gamme de nos expériences. Notons que nous n'avons pas retrouvé sur les racines l'effet excitant exercé par les petites doses sur les tigelles.

L'arrêt de la croissance survient entre le 2e et le 4e jour après l'irradiation. Il est d'autant plus précoce que la dose est élevée.

b) *Un durcissement*: les racines deviennent cassantes lorsqu'elles sont soumises à de fortes doses.

c) *Un jaunissement*, suivi d'un brunissement, sous l'influence des doses les plus élevées.

d) *L'apparition*, sur un petit nombre de racines, de tuméfactions de la région subterminale. Ce fait peut débuter 48 heures après l'irradiation, mais, plus généralement, entre le 4e et le 6e jour. Ces tuméfactions s'observent rarement pour des irradiations comprises entre 350 r et 1.000 r.; elles sont plus nombreuses de 1000 r à 2.100 r. Leur pourcentage maximum, de l'ordre de 6 à 10%, se voit pour des doses voisines de 1.500 r, à condition toutefois que ces dernières soient suffisamment étalées. Leur diamètre ne dépasse pas le double ou le triple de celui des racines témoins. Leur forme est ampullaire, fusiforme ou cônique (fig. 4) ; leur volume reste toujours petit.

Figure 4. — Tubérosités radiculaires provoquées par les rayons X; T = témoins.

Ces observations montrent l'existence, dans l'organisme végétal, d'un gradient anatomique de sensibilité (Prat, 124, voir chap. 16) ; la racine est plus sensible que la tige et les feuilles à l'influence des rayons X, comme elle l'est à d'autres agents physiques tels que la chaleur (Prat, 123 bis). Elles montrent aussi à quel point les gradients de croissance peuvent être transformés par l'action des rayons.

B. — Effets cytotoxiques perceptibles tardifs.

1° Lésions nucléaires statiques.

Ce sont celles que l'on observe sur les noyaux dans leur période interphasique. Elles portent sur la forme des noyaux et sur l'aspect de la chromatine:

a) *Modifications morphologiques.* Elles sont très importantes et comprennent notamment le *polymorphisme* et le *pléimorphisme* nucléaires (Pl. II C). *La taille* des noyaux devient très variable: Certains deviennent énormes, voisinant avec d'autres qui conservent leurs dimensions habituelles ou même deviennent plus petits que la normale. *La forme* des noyaux est considérablement modifiée; la plupart sont ovoïdes, avec leur grand axe longitudinal, ou parfaitement arrondis. Leurs bords sont nets, parfois encochés, rappelant un peu les noyaux des cellules de la coiffe. D'autres sont étirés en *bâtonnets,* en *traits d'union,* à extrémités angulaires ou arrondies et à contours plus ou moins réguliers (Pl. II C). Parfois ils sont *étranglés* en leur milieu; enfin d'autres, beaucoup plus rares, sont cubiques. *La situation* des noyaux, est fréquemment modifiée; ils subissent, le plus généralement, une excentration très importante. Enfin, on peut obtenir des cellules à deux noyaux.

b) *Modifications chromatiniennes.* Elles se manifestent par des troubles dans la répartition de la chromatine nucléaire; on note ainsi: *L'aspect « vacuolaire »,* par apparition, dans le réseau de chromatine, de vacuoles plus ou moins volumineuses, uniques ou multiples (le plus souvent 2 ou 3), à situation polaire (Pl. II D). *L'aspect « poussiéreux »,* « granité » ou « grumuleux », par condensation de la chromatine en poussières, grains ou grumaux (Pl. II D). *L'aspect « spongieux »,* par rétraction de la chromatine, qui se creuse de petits trous, donnant au noyaux l'allure d'une petite éponge plus ou moins exprimée de son contenu. *La « pycnose » nucléaire,* caractérisée par une condensation homogène de la chromatine, qui devient hypercolorable (Pl. V F). *Enfin la désintégration du noyau,* soit par *éclatement*: le noyau semble se vider de son contenu par une déchirure; soit par *caryorrhexis,* c'est-à-dire par effritement du noyau; soit enfin, par *pycnolyse* qui est le processus le plus fréquent.

2° *Lésions nucléaires cinétiques.* (Fig. 5).

Ce sont: d'une part des troubles de la caryocinèse; d'autre part, des altérations pouvant être interprêtées comme des ébauches de divisions atypiques:

a) *Les modifications de la caryocinèse* se voient aux différents temps de la division et portent à la fois sur la quantité et sur la qualité des diverses phases:

Figure 5. — Schéma des lésions nucléaires cinétiques dues aux rayons X. a) dispersion chromosomique; b) attardement chromosomique; c) mitose gummy; d) mitose gummy avec noyaux fils inégaux; d) peloton de chromosomes aberrants; f) mitose gummy dont le noyau supérieur, seul, se divise selon un axe vertical; g) mitose (avec peloton de chromosomes aberrants) dont le noyau supérieur, seul, s'est divisé; h) mitose gummy dont les deux noyaux se divisent simultanément, selon un plan vertical; i) même figure qu'en *f*, avec division du noyau supérieur selon un deuxième plan vertical perpendiculaire au premier; j) même figure qu'en *h*, après division simultanée des noyaux selon un même plan vertical, perpendiculaire au premier; k) division simultanée d'une cellule à 2 noyaux, avec un peloton de chromosomes aberrants.

Modifications prophasiques: *quantitativement*, pour les doses actives (à partir de 200 r), nous avons observé une diminution du nombre des prophases pouvant aller jusqu'à leur complète suppression. La durée de cette influence peut être plus ou moins longue; elle peut devenir définitive si la dose est très forte. Pour les faibles doses, après une inhibition temporaire, nous avons pu assister quelquefois à un retour passager à l'état normal et, peut

être même, à une légère hyperactivité prophasique; *qualitativement*: en dehors de certaines prophases pycnotiques, on observe à partir de 300 r et jusque vers 2.000 r la « dispersion » des chromatides et des chromosomes. Leurs pelotons prophasiques semblent vouloir occuper la plus grande place possible et donner un *spirème « extra-lâche »*.

Modifications métaphasiques: *quantitativement*, pour toutes les doses actives, il y a diminution progressive du nombre de métaphases en fonction de la dose; l'inhibition est très marquée pour les doses supérieures à 1.500 r; *qualitativement*, nous avons retrouvé fréquemment l'absence de « plaque équatoriale »: Les chromosomes ont tendance à se disperser anarchiquement et à ne plus suivre leur migration habituelle. De plus, nous avons pu observer deux plaques équatoriales dans une même cellule. Enfin on rencontre fréquemment des métaphases pycnotiques.

Modifications anaphasiques: *quantitativement*: il y a augmentation apparente du nombre des anaphases par augmentation de la durée de cette phase; dans certaines préparations on ne voit que des divisions arrêtées en anaphases, alors que l'activité mitotique y est pourtant extrêmement réduite. *Qualitativement*, mises à part des anaphases pycnotiques, nous avons observé: la disparition du fuseau; des déviations de l'axe [1] de la mitose (tropocinèses) atteignant des angles de 30°, 45°, et même 90°; des phénomènes d'« *attardement* » ou d'« *aberrance chromosomiale* ». Ces derniers sont caractérisés par le fait qu'entre les deux noyaux fils s'écartant l'un de l'autre, apparaissent des chromosomes qui peuvent: soit simplement être en retard dans leur migration; soit tendre un pont entre les deux noyaux fils, (Pl. II G), soit enfin former un peloton entre ces derniers, réalisant les images de mitoses dites « Gummy » [2] (Pl. II F). Enfin nous avons noté la présence d'anaphases à 3, 4, 5, (Pl. II E) et même 8 pôles.

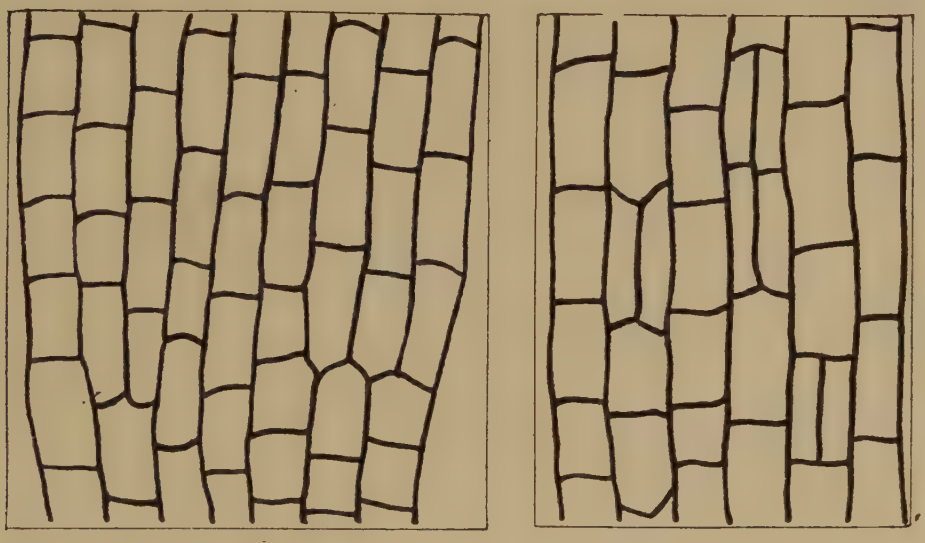
Modifications télophasiques: Ce sont les mêmes que celles décrites pour les anaphases. Toutefois les figures avec attardement ou aberrance chromosomiales peuvent donner des images en haltères (Pl. II G).

---

[1] La déviation de l'axe des mitoses, de l'ordre de 20 à 35°, est un fait banal dans les zônes méristématiques; il n'est pas rare d'en rencontrer 1 à 3 par étalement chez les témoins. Mais après les irradiations ces déviations apparaissent en beaucoup plus grand nombre.

[2] Ces mitoses ont été observées et décrites par Patten et Wygoder sur les racines de haricots irradiées.

b) *Les processus atypiques,* se traduisent par des images pouvant être interprétées comme des stades de division par amitose ou pseudo-amitose. Nous avons fréquemment rencontré les processus suivants: 1. — la « *bivésiculation* » *nucléaire longitudinale,* caractérisé par l'apparition, dans un noyau étiré, de deux vésicules ovoïdes, à grand axe longitudinal; 2. — l'*étranglement en leur milieu* de nombreux noyaux « étirés » ou en « traits-d'union ». Nous n'avons jamais rencontré de stades plus évolués que ces deux étapes classiques de la division par amitose.



a b

Figure 6. — a) dislocation normale des travées, permettant l'accroissement en épaisseur de la pointe radiculaire; b) trouble de la cytodiérèse provoqué par les rayons X: fragmento-genèse anormale selon des plans verticaux.

3° Modifications cellulaires statiques:

a) *Modifications morphologiques:* comme pour le noyau elles portent sur: *la taille:* pléimorphisme et gigantisme cellulaires; *la forme:* les cellules méristématiques perdent leur forme embryonnaires; elles deviennent ovoïdes ou plus ou moins arrondies.

b) *Modifications cytoplasmiques:* le protoplasme devient plus réfringent; il s'éclaircit et certains noyaux s'entourent d'un halo clair, cet ensemble réalisant le processus de « nécrose de liquéfaction » décrit par Lacassagne. Une augmentation du volume se

produit, d'où abaissement du rapport $\frac{N}{P}$. Ce dernier, généralement voisin de 2/3 chez les témoins, peut atteindre 1/6 et même 1/8 chez certaines cellules irradiées. On observe aussi l'apparition d'inclusions protoplasmiques de petit volume, proches du noyau ou adhérant à lui, en nombre de 1 à 3 (le plus souvent 3) et présentant les mêmes réactions tinctoriales que lui (Pl. II, H). Nous avons rapproché ce phénomène de celui que Dustin, Mayer et Heerswynghels ont décrit sous le nom d'« *excrétion sphérulaire* » au cours de l'action de la trypaflavine sur les glandes de Lieberkühn. Toutefois il en diffère par la fixité relative de ces organites, qui ne paraissent pas grossir et qui se résorbent en même temps que le noyau. C'est en tenant compte de ces circonstances que nous qualifierons ce phénomène d'« *excrétion nucléaire* ».

4° *Modifications de la cytodiérèse:*

La division de la cellule peut subir divers troubles:

a) un *retard* dans la morphogénèse du phragmoplaste;

b) *l'absence complète de cytodiérèse,* se traduisant par l'apparition de cellules à deux noyaux;

c) *des déviations de la cloison,* allant de 30 à 90°.

Dans ce dernier cas la perturbation se traduit par l'apparition de cloisons longitudinales et de dislocations anormales des travées cellulaires. Ces phénomènes, de par leur situation, ne peuvent être confondus avec les dislocations normales des travées, dislocations permettant, au niveau du cône radiculaire, l'augmentation en épaisseur (voir schémas fig. 6).

IV. — VUE D'ENSEMBLE SUR LES EFFETS TARDIFS SECONDAIRES DES RAYONS X.

Comme nous l'avons vu, la gamme des « *doses actives* » des rayons X est comprise entre la « *dose seuil* », c'est-à-dire celle au-dessous de laquelle on n'obtient aucun effet décelable, et la « *dose léthale* », qui provoque la mort immédiate par des lésions apparaissant d'emblée. L'action de ces doses actives sur la croissance des plantules de blé se manifeste par trois ordres d'effets perceptibles tardifs, à savoir:

1) Un « *effet accélérateur* », très modéré, sur la croissance des tigelles seulement. Il ne se retrouve pas au niveau des racines et nous n'avons pas pu observer de support histologique pour ce phénomène.

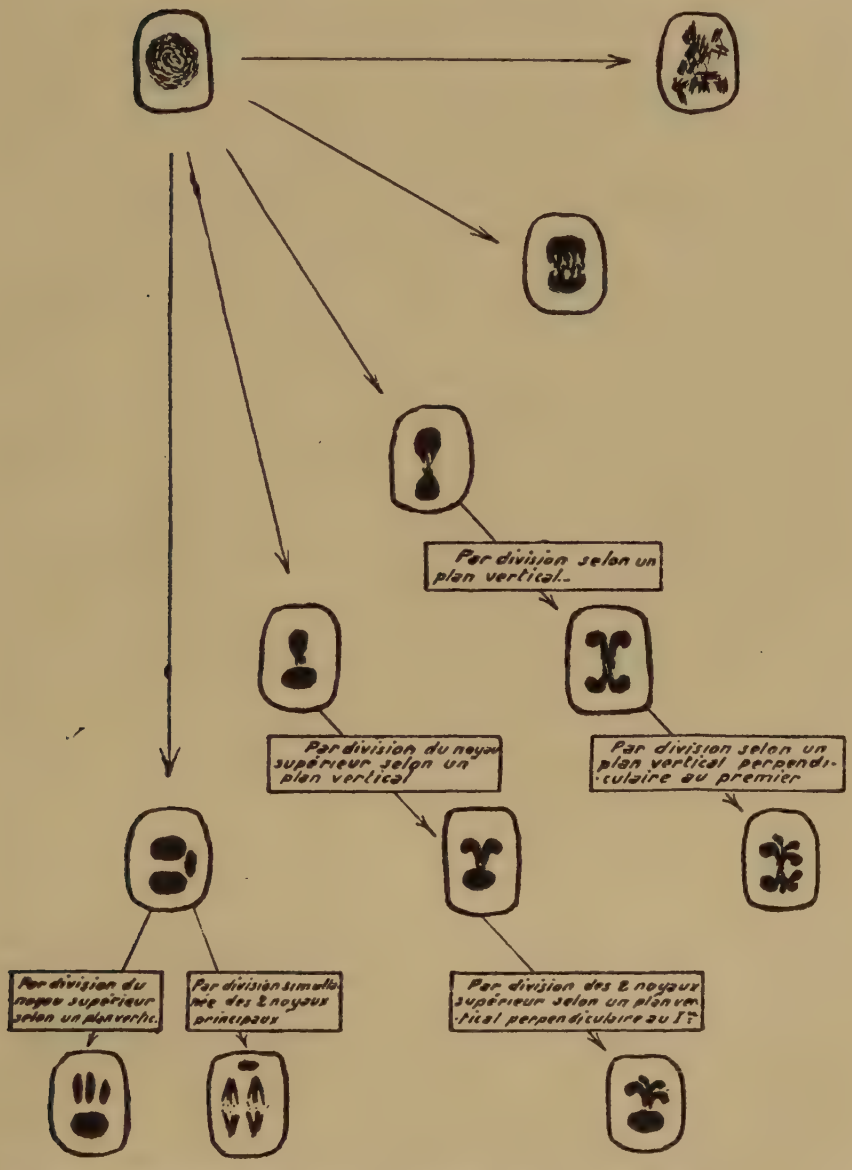


Figure 7. — Schéma des lésions cinétiques dues aux rayons X.

2) Un « *effet essentiel* », peu fréquent, se traduisant par la production de petites tuméfactions dans le région subterminale des racines. Bien qu'il ne soit pas général, étant donné sa spécificité, nous le considérons comme la « lésion type » de l'action des

rayons X. Ces néoformations sont dues à une transformation préagonique des cellules des méristèmes radiculaires. Celles-ci sont le siège de lésions dégénératives donnant, en trois ou quatre jours, une différenciation atypique: Ces cellules qui, dans la zône la plus proche des initiales, sont tout au plus cubiques, s'allongent; leurs parois supérieures et inférieures s'arquent; leurs angles s'arrondissent; ensuite leurs parois latérales s'arquent à leur tour. L'ensemble devient un tissu homogène, d'aspect tout à fait nouveau; fait de grosses cellules rondes, à protoplasme clair, dont la turgescence plisse la paroi. Les noyaux sont petits, ronds, à bords échancrés, à chromatine très pycnotique et pour la plupart lysés.

3) Un « *effet inhibiteur* » général, à partir de la dose seuil. Il est caractérisé, du point de vue cytotoxicologique, par l'ensemble des lésions du type destructif (plus ou moins réversibles) ou dégénératives préagoniques, autres que l'effet essentiel décrit plus haut. Ces lésions portent à la fois sur le noyau (quiescent ou en cinèse) et sur le péricaryone. (fig. 7).

Telle lésion ou tel processus ne semblent pas liés à une dose fixe; nous n'avons pu parler que de « gammes de doses », dans les limites desquelles apparaissent ces lésions. Toutefois, nous avons essayé de les classer, en allant des plus bénignes aux plus importantes, en fonction des doses: A chaque processus correspondent des zônes ou le phénomène n'apparait que d'une manière discontinue et une *zône élective où il se rencontre plus fréquemment.*

Nous avons rencontré aussi le phénomène classique de la radiosensibilité individuelle et cellulaire, qui fait que toutes les plantules d'une même colonie et toutes les cellules d'un même tissu ne réagissent pas d'une façon identique à l'action d'une même dose de rayons X. Ici une parenthèse doit être ouverte: Dans le cas des tuméfactions radiculaires, la notion de radiosensibilité individuelle est très évidente puisque, pour une dose déterminée, il n'y a que quelques racines qui présentent ce phénomène. Mais la notion de radiosensibilité cellulaire n'intervient qu'en fonction de l'âge et non de la nature du tissu, puisque toutes les cellules d'un même niveau subissent, en même temps, une même différenciation atypique dégénérative.

Enfin une autre notion s'est dégagée de nos recherches histopathologique: celle de l'*étalement des doses.* En effet telle lésion, qui n'est pas produite par de fortes doses étalées sur une longue

durée, le sera par une petite dose, appliquée brutalement [1]. Ainsi corrélativement à la notion de quantité, intervient la *notion de débit.*

CHAPITRE 2 :

ACTION DES ÉMANATIONS DU RADIUM

Nous avons procédé à diverses expériences de germination sur des grains de blé soumis à des émanation de tubes radifères et placés dans des germoirs de construction spéciale [2].

I. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

Les graines étaient rassemblées en lots, sur des germoirs suffisamment grands pour que chaque lot reçoive en 24 heures, suivant son éloignement, des doses (évaluées en Unités Roentgen) comprises entre 1.000 U.R. et 6.000 U.R. Ceci permettait d'obtenir toute une gamme de doses, plus ou moins étalées, et de réaliser des intoxications subaigües ou chroniques.

Nous n'avons pas utilisé de plantules mais seulement des graines non germées, ou dont la germination était amorcée.

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

La complexité du problème est ici accrue par des phénomènes de récupération mettant en jeu de multiples manifestations secondaires. Ceci ne nous a permis de faire que des constatations d'ensemble, plus difficiles à analyser.

A. — Effets physiotoxiques perceptibles tardifs.

Les effets des émanations de radium sur les grains de blé en germination se manifestent par:

1° *L'existence d'une « dose seuil » et d'une « dose léthale »* situées respectivement dans nos conditions expérimentales au-dessous de 1.000 U.R. en 24 heures, et au-dessus de 5.000 U.R. en 24 heures;

2° *L'absence d'effet stimulant,* sur les tiges, dans les limites de nos expériences;

---

[1] Par exemple l'aspect spongieux du noyau s'observe aussi bien avec des doses de 750 r, irradiées en quelques minutes qu'avec des doses de 2000 à 2500 r., irradiées en une heure.

[2] Ces germoirs étaient de forme allongée et munis des dispositifs de protection convenant aux études de cette nature.

3° *Des effets inhibiteurs,* proportionnels à la dose, beaucoup plus marqués pour les racines que pour les tiges (Pl. I bis). Pratiquement une dose de 4.800 U.R. en 24 heures inhibe complètement et définitivement la pousse des racines.

Si la dose est faible et si l'on arrête l'irradiation suffisamment tôt, les retards de la croissance s'estompent peu à peu et disparaissent (lésions réversibles).

Si la dose est forte, même lorsqu'on fait cesser rapidement son action, la plante ne pousse plus; elle s'étiole et meurt. (lésions irréversibles).

B. — **Effets cytotoxiques perceptibles tardifs.**

Nous avons observé, au niveau des méristèmes radiculaires des plantules soumises aux émanations du radium:

1° *Une mito-inhibition,* réversible ou irréversible suivant les doses, d'autant plus précoce que la dose était plus élevée;

2° *Des modifications histologiques,* apparaissant au bout de 24 à 48 heures et caractérisées: a) *pour les doses moyennes de notre gamme, par un polymorphisme et un pleimorphisme cellulaires et nucléaires*: les cellules méristématiques perdent leurs caractères; elles s'allongent et deviennent inégales; leurs noyaux ont tendance à s'étirer, leur rapport nucléo-plasmatique diminue; on assiste à une véritable différenciation pouvant être considérée comme préagonique; b) *pour les fortes doses*: par des lésions du *type destructif,* en tous points comparables à celles que nous avons décrites pour les fortes doses de rayons X.

CHAPITRE 3 :

ACTION DES ULTRA-SONS [1]

Les résultats dont nous allons faire état sont les préliminaires d'une série de recherches que nous avons entreprises sur l'action biologique des ultra-sons. Ces premières expériences ont eu pour but de préciser les doses inactives et actives de ces vibrations, en regard de nos tests biologiques expérimentaux, et de permettre d'observer « grosso modo » le substratum histologique des lésions qu'ils provoquent.

---

[1] Qu'il me soit permis d'exprimer ici à M. Canac, Directeur du C.N.R.S. de Marseille et à ses collaborateurs, MM. Lemière et Levasseur, toute notre reconnaissance d'avoir bien voulu mettre à notre disposition leurs laboratoires d'ultra-sons ainsi que leurs compétences techniques dans ce domaine.

I. — CONDITIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Matériel biologique:

Nous n'avons utilisé que les plantules au troisième jour de leur germination, pour les irradier ou les placer dans des capsules en verre ou en cellophane [1] contenant de l'eau, que l'on immerge dans le liquide du générateur.

B. — Générateur:

Nous avons employé un *générateur de haute fréquence* excitant un quartz qui vibre sur sa fondamentale ou sur une de ses harmoniques impaires. La transmission se fait au sein du liquide. La fréquence utilisée est de 960 Kcy. L'intensité du courant est de l'ordre de 0.160 à 0.350 Ampère.

C. — Caractéristiques des irradiations:

Les caractéristiques et le temps d'action des irradiations sont exposées dans le tableau ci-dessous, qui résume nos deux premières expériences. (Pl. I, B).

Tests	Durée des irradiations	Intensité du courant, en Ampères	Fréquence en cycles
I	30 secondes	0, 175 A	960.000
II	1 minute	"	"
III	2 m.	"	"
IV	3 m.	"	"
V	5 m.	"	"
VI	7½ m.	"	"
VII	10 m.	"	"
VIII	30 secondes	0, 350 A	"

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Effets physiologiques.

Dans les limites de nos expériences nous avons obtenu:

1° *Une augmentation très nette de la croissance* des plantules pour des irradiations inférieures à sept minutes, avec une intensité de 0,175 A; l'effet est maximum pour une irradiation de cinq minutes (Pl. I, B).

2° *Une diminution non moins nette de cette croissance* pour des irradiations supérieures à 7 minutes avec une intensité de

[1] La cellophane a la propriété de se laisser très facilement traverser par les ultra-sons. Le verre a l'inconvénient de constituer un filtre.

0,175 A. et pour une irradiation de 30 secondes avec une intensité de 0,350 A.

B. — Effets cytotoxiques.

Nous avons observé aussi:

1° *Des phénomènes de mito-excitation,* dans certains méristèmes radiculaires. Au bout de 8 à 9 jours les racines des plantules irradiées présentaient encore de nombreuses figures de cinèses, alors que l'activité cinétique devient très réduite chez les témoins de même âge.

2° Des *lésions banales* dans les racines qui sont le siège de phénomènes d'inhibition; ces lésions sont faites de pycnose et de chromatolyse sans caractères particuliers.

RÉSUMÉ

Au cours de cette étude succinte, les ultra-sons se sont révélés comme un agent toxique *diphasique,* capable de produire, selon la dose, des phénomènes *d'excitation et d'inhibition.* Ceux-ci se traduisent, du point de vue histologique, par de la mito-excitation, de la mito-inhibition ou par des lésions dégénératives banales; le tout suivant l'intensité et la durée de l'irradiation [1].

[1] A ce propos, bien qu'il ne nous ait pas été possible d'approfondir cette question, nos expériences préliminaires mettent déjà en relief la notion d'*étalement des doses.* Exemple: si l'on double l'intensité, les effets sont plus marqués avec un temps vingt fois moindre. C'est ainsi que l'inhibition nous est apparue plus accusée pour une irradiation de 30 secondes sous une intensité de 0,350 A., que pour une irradiation de 10 minutes sous une intensité de 0,175 A.

DEUXIÈME PARTIE :

INFLUENCE DE CERTAINS AGENTS CHIMIQUES

CHAPITRE 4 :

ACTION DES ALCALOÏDES [1]

a) *Étude des manifestations toxiques de la « colchicine » sur les germinations de blé.*

I. — GÉNÉRALITÉS

Il nous a paru indispensable d'expérimenter, en premier lieu, avec la colchicine, chef de file des poisons caryoclasiques. Ce corps est l'un des alcaloïdes extraits d'une Liliacée: *Colchicum autumnale* Linn. Cette plante était connue et utilisée depuis la plus haute antiquité, comme remède contre la goutte, mais l'extraction de la colchicine ne date que de 1887. Elle fut réalisée pour la première fois par Houdé.

A l'état pur, elle se présente sous forme de poudre ou de petites paillettes jaunâtres, de saveur amère, inodores, plus solubles à froid qu'à chaud. Soluble dans l'eau, elle donne une solution instable à la lumière; très soluble dans l'alcool et le chloroforme, elle l'est peu dans l'éther. Comme la morphine et les alcaloïdes voisins, elle est un dérivé du phénantrène, mais avec cette différence qu'elle ne possède aucun cycle azoté, l'atome d'azote qu'elle contient faisant partie d'une fonction amide aliphatique. Par hydrolyse elle donne la colchicéine, plus active.

Dixon et Malden (40) ont, les premiers, démontré expérimentalement le phénomène de la « *leucocytose colchicinique* », mais c'est Dustin (50) et Lits (100) qui ont, les premiers, décrit l'action bien particulière de la colchicine sur la division cellulaire. Vinrent ensuite les travaux de Gavaudan (56 à 62), Mangenot (103, 104 et 106), Garrigues (54), Verne (149-150), Bureau, Vilter et de nombreux autres auteurs, dont on trouvera une analyse détaillée dans la récente thèse de Sentein (134).

---

[1] La colchicine et les alcaloïdes que nous utilisons nous ont été fournis, pour la plus grande partie, par les laboratoires Houdé, que nous tenons à remercier vivement.

L'ensemble de ces recherches met en lumière, non seulement l'action nucléaire élective de la colchicine, mais encore les caractères bien particuliers des modifications mitotiques qu'elle provoque. Elles permettent d'ériger en une véritable « *entité toxique* », le phénomène de la « *mitose colchicinique* ».

Nous avons cherché à voir si telle modification ou telle lésion n'étaient pas dues à un mode particulier d'intoxication et si les effets étaient liés à l'action combinée du temps et de la dose: à savoir, si une petite dose pendant un temps très long ne produisait pas les mêmes effets qu'une forte dose dans un temps très court. En un mot nous avons essayé de déterminer, sur la cellule, des intoxications légères, suraigües, aigües et chroniques et recherché les lésions qui correspondaient à ces états.

Selon notre technique habituelle, nous avons expérimenté à la fois sur des graines et sur des plantules de blé, sur lesquelles nous avons fait agir des solutions de colchicine à des doses croissantes. Nous avons utilisé de la colchicine particulièrement pure, en solution dans l'eau distillée à des concentrations s'échelonnant entre 10^{-7} et 10^{-2}.

TABLEAU III

INFLUENCE DE LA COLCHICINE SUR LA GERMINATION

Désignation des Germoirs	Concentration en colchicine	POURCENTAGES DE				
		Germinations "démarrées"	Germinations "avortées"	Germinations "complètes"	GRAINES "mortes"	GRAINES "tuées"
Témoins	Néant	90 à 97%	15 à 25%	75 à 80%	de 3 à 10%	0
Tests						
1	10^{-7}	97%	23%	74%	3%	0
2	2.10^{-7}	97%	18%	79%	3%	0
3	10^{-6}	87%	0%	87%	13%	0
4	2.10^{-6}	93%	4%	89%	7%	0
5	10^{-5}	90%	7%	83%	10%	0
6	2.10^{-5}	93%	10%	73%	7%	0
7	10^{-4}	93%	10%	73%	7%	0
8	2.10^{-4}	90%	100%	0%	10%	0
9	10^{-3}	90%	100%	0%	10%	0
10	2.10^{-3}	90%	100%	0%	10%	0
11	10^{-2}	90%	100%	0%	10%	

II. — OBSERVATIONS

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages des germinations.* Les effets d'ensemble sont schématisés dans le tableau III, qui représente une de nos expériences et dont les résultats sont superposables à ceux de toutes les autres. Ce tableau permet de constater que, dans les limites de l'expérience, la colchicine: a) N'exerce aucun effet sensible sur le pourcentage des graines démarrées [1] et des graines mortes. b) Modifie considérablement *le pourcentage de germinations complètes* pour certaines concentrations: ce pourcentage devient nul pour les concentrations supérieures à 2.10^{-4}; il est légèrement augmenté pour les concentrations voisines de 2.10^{-6}. c) Modifie le pourcentage des germinations avortées: celui-ci atteint 100% pour toutes les concentrations supérieures à 10^{-5}; il est, au contraire, légèrement abaissé pour les concentrations voisines de 10^{-5}.

2° *Action sur la croissance des plantules.* (Pl. I, C). A) La croissance des tiges est considérablement modifiée: a) Elle est très ralentie et presque nulle pour les concentrations supérieures à 10^{-4}. b) Elle est légèrement diminuée pour les concentrations comprises entre 2.10^{-5} et 2.10^{-6}. Pas d'effet appréciable au-dessous de 2.10^{-6}.

B) La croissance des racines est aussi très modifiée: a) Elle est diminuée ou presque nulle pour les concentrations supérieures à 10^{-4}. b) Elle est accélérée, jusque vers le septième jour de la germination, pour les concentrations comprises entre 10^{-7} et 10^{-6}.

3° *Troubles de la morphogenèse.* Les extrémités des plantules se tubérisent, acquérant de diamètre 3 à 5 fois plus grand que ceux des organes normaux. Ceci donne aux racines la forme de « battants de cloche » ou de massues et aux tigelles un aspect fongiforme, ovoïde ou sphérique (fig. 8). Ces effets, s'observent pour les concentrations supérieures à 10^{-4} et 2.10^{-3}. Ils s'expliquent, on le sait, par le fait que les cellules perdent la faculté de se diviser et de croître en longueur, mais non celle de croître en largeur.

---

[1] Nous avions à dessein, dans certaines expériences, choisi du Blé vieilli, dont le pourcentage de germination n'était qu'à 75 ou 80% de manière à vérifier l'activité stimulante des petites doses de colchicine.

B. — Effets cytotoxiques.

Nous inspirant des remarquables travaux de Mangenot (106) sur l'action de la colchicine sur les cellules méristématiques d'*Allium Cepa,* nous les avons repris, dans un esprit différent, en remplaçant cette plante par le Blé. Nous avons observé les lésions suivantes:

1° *Lésions statiques.*

a) *Modifications de la forme et du volume des cellules*:

Si la colchicine n'agit pas sur la forme des cellules différenciées, par exemple celles de la coiffe ou de la zône susméristématique, il n'en est pas de même pour les cellules des méristèmes radiculaires. Dans l'intoxication colchicinique, celles-ci ne s'accroissent que très peu en hauteur, mais considérablement en largeur. Elles deviennent donc aussi larges que hautes; leurs parois s'insurvent par accroissement de la turgescence et elles tendent vers la forme sphérique (Pl. III A, D. E).

Ces modifications se voient pour des concentrations comprises entre 2.10^{-3} et 2.10^{-5}; elles apparaissent dès le second jour d'immersion. L'effet est progressif et il atteint son maximum d'intensité du 4ème au 7ème jour. Les concentrations électives sont comprises entre 10^{-3} et 10^{-4}.

Cette perte du pouvoir d'accroissement en longueur, compensée par l'exagération du pouvoir d'accroissement en largeur, se traduit par la tubérisation signalée plus haut. Celle-ci est terminale pour les tiges et subterminale pour les racines.

Le volume cellulaire ne paraît modifié qu'au stade d'intoxication confirmée, c'est-à-dire au stade où les cellules ont des noyaux plurilobés sphériques, sur lesquels nous reviendrons. Alors il se trouve augmenté considérablement, et ceci pour les concentrations électives qui produisent la tubérisation.

b) *Modifications protoplasmiques*: Le protoplasme est considérablement modifié pour les mêmes concentrations électives: Il devient beaucoup plus réfringent, et cerne d'un halo hyalin les noyaux pycnotiques (Pl. V, F.) Sa fluidité augmente; il s'homogénise et tend à devenir optiquement vide; cet état s'accompagnent d'une augmentation de la turgescence.

c) *Modifications nucléaires:*

a') *Action sur la taille des noyaux.* Au début de l'intoxication, c'est-à-dire dans les premières heures, il y a de l'*hypertrophie nucléaire.* La cellule conservant les mêmes dimensions, il s'ensuit une

élévation du rapport nuclo-plasmatique $(\frac{N}{P})$. Vers la 40ème heure, apparaissent des noyaux géants, décrits par de nombreux auteurs sous le nom de « noyaux amiboïdes » (Pl. III, D). Ils sont de forme plurilobée, avec une chromatine hétérogène; leurs bords

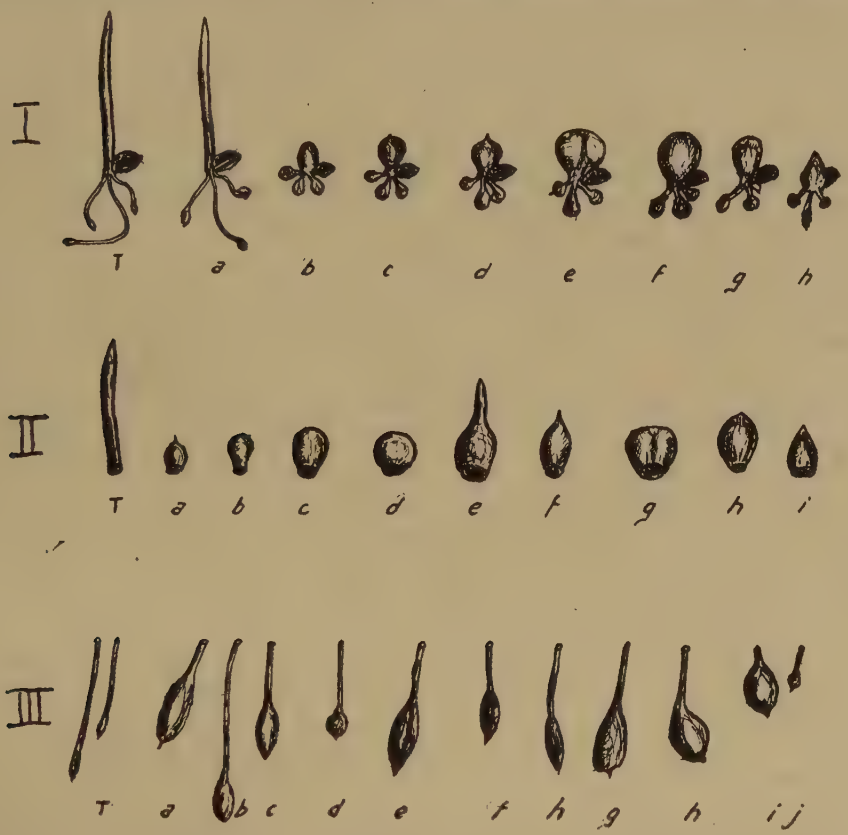


Figure 8. — Modifications morphologiques dues à la colchicine: I: Aspect général des plantules tuméfiées: T = témoins; a) légère tuméfaction subterminale des racines; c-h: divers modes de tuméfaction des racines et des gemmules. II: a-i: exemples de formes prises par les gemmules tubérisées. III: a-j: exemple de formes prises par les racines tubérisées.

se creusent de nombreuses failles de clivage (Pl. IV, B). A ce stade le rapport $\frac{N}{P}$ tend de nouveau à baisser, car les cellules augmentent aussi leur volume dans des proportions considérables.

On peut noter qu'en revanche les noyaux des cellules situées juste au-dessus des tubérosités ont un volume nettement diminué, bien qu'il n'y ait encore à ce niveau aucune différenciation visible.

b') *Action sur la forme des noyaux.* Le polymorphisme nucléaire apparaît comme un des phénomènes saillants de l'intoxication colchicinique; on retrouve habituellement les formes suivantes:

1) *Noyaux « étirés »:* On assiste à un étirement des noyaux dans le sens longitudinal. Cette modification se retrouve pour toutes les concentrations supérieures à 2.10^{-5}. On observe alors tous les stades intermédiaires entre la forme sphérique normale et la forme en « trait d'union ». Ce phénomène est particulièrement bien visible de la sixième à la quarantième heure. La précocité semble proportionnelle à la concentration. Ces noyaux, en trait d'union, sont particulièrement nombreux dans la zône de « prédifférenciation », c'est-à-dire supraméristématique.

2) *Noyaux « étranglés »*: L'étranglement se produit généralement au milieu des noyaux qui ont subi le processus d'étirement que nous venons de décrire; il peut être: soit *unilatéral,* un des côtés seulement étant invaginé (Pl. III B) ; soit *bilatéral,* le noyau prenant la forme d'une haltère courte (Pl. III C). Ces deux formes, qui sont des étapes de la division directe des noyaux, se rencontrent à partir de la 3e heure et jusque vers la 48e heure, pour des concentrations comprises entre 2.10^{-5} et 2.10^{-3}.

3) *Noyaux « polylobés »*: Les noyaux géants décrits plus haut sont *bilobés, trilobés, plurilobés* (Pl. III D). Ils se voient surtout pour les concentrations supérieures à 10^{-5}. Leur apparition se fait vers la 40e heure; elle est d'autant plus précoce que les concentrations sont plus élevées.

4) *Noyaux « encochés »*: A un stade évolué de l'intoxication colchicinique, des encoches se rencontrent sur les noyaux polylobés des cellules hypertrophiées. Ces encoches, uniques ou multiples, souvent bilatérales, sont à bords nets et plus ou moins profondes (Pl. III D et IV B). Ce phénomène se rencontre, dès le deuxième jour, pour toutes les solutions supérieures à 10^{-5}.

c') *Action sur le nombre des noyaux*: On rencontre fréquemment des cellules à plusieurs noyaux, le plus souvent à deux (Pl. IV A). On observe cette anomalie: soit au cours d'une division normale, — lorsqu'il y a absence d'appareil fusorial, ce qui empêche la fragmentogénèse, — soit au cours d'amitoses (Pl. III, C et I) ;

soit enfin, après un processus de fragmentation nucléaire. Ce dernier permet de voir apparaître, à un stade plus tardif de l'intoxication, entre la 40ème et la 168ème heure, suivant les doses, des cellules à 3 ou 4 noyaux; ceci se produit par fragmentation des noyaux géants que nous avons précédemment décrits. On assiste ensuite à la fragmentation poussiéreuse du noyau connue sous le nom de « *caryorrhexis* » (Pl. IV, C).

d') *Action sur la chromatine:* La chromatine est le siège de modifications multiples caractérisées par:

1) *des phénomènes de condensation hétérogène:* la chromatine se présente parfois sous la forme d'un épais réseau, à mailles très serrées; d'autres fois elle s'accumule irrégulièrement, en amas ou en grumeaux, ce qui donne au noyau un aspect réticulé, tigroïde, souvent tomenteux et bosselé (Pl. III, E) (noyaux grumeleux). Ces phénomènes s'observent pour toutes les doses supérieures à 10^{-6};

2) *des phénomènes de condensation homogène* ou de « pycnose nucléaire », qui se voient dès le début pour les concentrations supérieures à 10^{-2} et à partir de la 40e heure seulement pour les doses comprises entre 2.10^{-3} et 10^{-5}.

e') *Désintégration nucléaire:* Elle se fait par *caryorrhexis*, évolution qui transforme les noyaux en une véritable poussière (Pl. IV, C) et finalement les fait disparaître par caryolyse. Ce processus est centripète par rapport à la zône des initiales; les derniers noyaux intacts sont ceux qui sont situés le plus près de la coiffe.

2° *Modifications cinétiques.*

a) *Modifications de la mitose.*

1) *Modifications prophasiques:* Dès le début de l'immersion, il y a augmentation apparente du nombre de prophases, puis inhibition secondaire très nette. Ce phénomène est particulièrement visible pour les concentrations comprises entre 2.10^{-3} et 10^{-4}. Ensuite apparaît l'inhibition progressive. Il semble bien qu'il n'y ait pas eu augmentation réelle du nombre des prophases, mais seulement accumulation des figures prophasiques, par allongement de la durée de ce stade de la division. Les doses trop fortes inhibent les prophases.

2) *Modifications métaphasiques:* Nous assistons au phénomène généralement décrit sous le nom de « *blocage de la prémé-*

taphase ». Les chromosomes se dispersent anarchiquement (Pl. III, E et I) au lieu de venir se disposer sur le plan équatorial. Ils constituent, au hasard, des figures géométriques plus ou moins définies: quadrilatères, pleins ou fenêtrés, trapèzes, rectangles, carrés, cercles, ellipses, couronnes, points d'interrogation, verticilles, croix, croissants; lettres S, L, X, Y, T; diabolos, etc. dont on pourrait multiplier à l'infini les descriptions (fig. 9).

Il y a augmentation apparente du nombre de ces pseudo-métaphases, par allongement de leur durée. Le fait qu'elles disparaissent ensuite montre bien qu'elles ne sont pas définitivement bloquées, mais qu'elles représentent plutôt des formes « freinées » ou « traînantes », des « états ralentis ».

Ces modifications s'observent, dès les premières heures de l'intoxication, pour les concentrations supérieures à 10^{-5}, avec un maximum au voisinage de 10^{-3}. Le phénomène est d'autant plus précoce que la solution est plus concentrée.

3) *Troubles anaphasiques et télophasiques:*

3a) *Augmentation du pourcentage des déviations des axes mitotiques* (Pl. III, F) pour les solutions inférieures à 2.10^{-5}, avec un maximum entre 2.10^{-5} et 10^{-5} (tropocinèses).

3b) *Disparition des anaphases et télophases* pour les doses supérieures à 2.10^{-6}. Soulignons que la colchicine n'entrave pas l'évolution de ces phases lorsqu'elles sont commencées. La diminution des anaphases est donc due à ce que les mitoses sont arrêtées dans leur évolution dès après la prophase.

3c) « *Aberrance chromosomique* »: De petits amas de chromosomes peuvent se trouver en position aberrante dans n'importe quelle région de la cellule. (Pl. III, E).

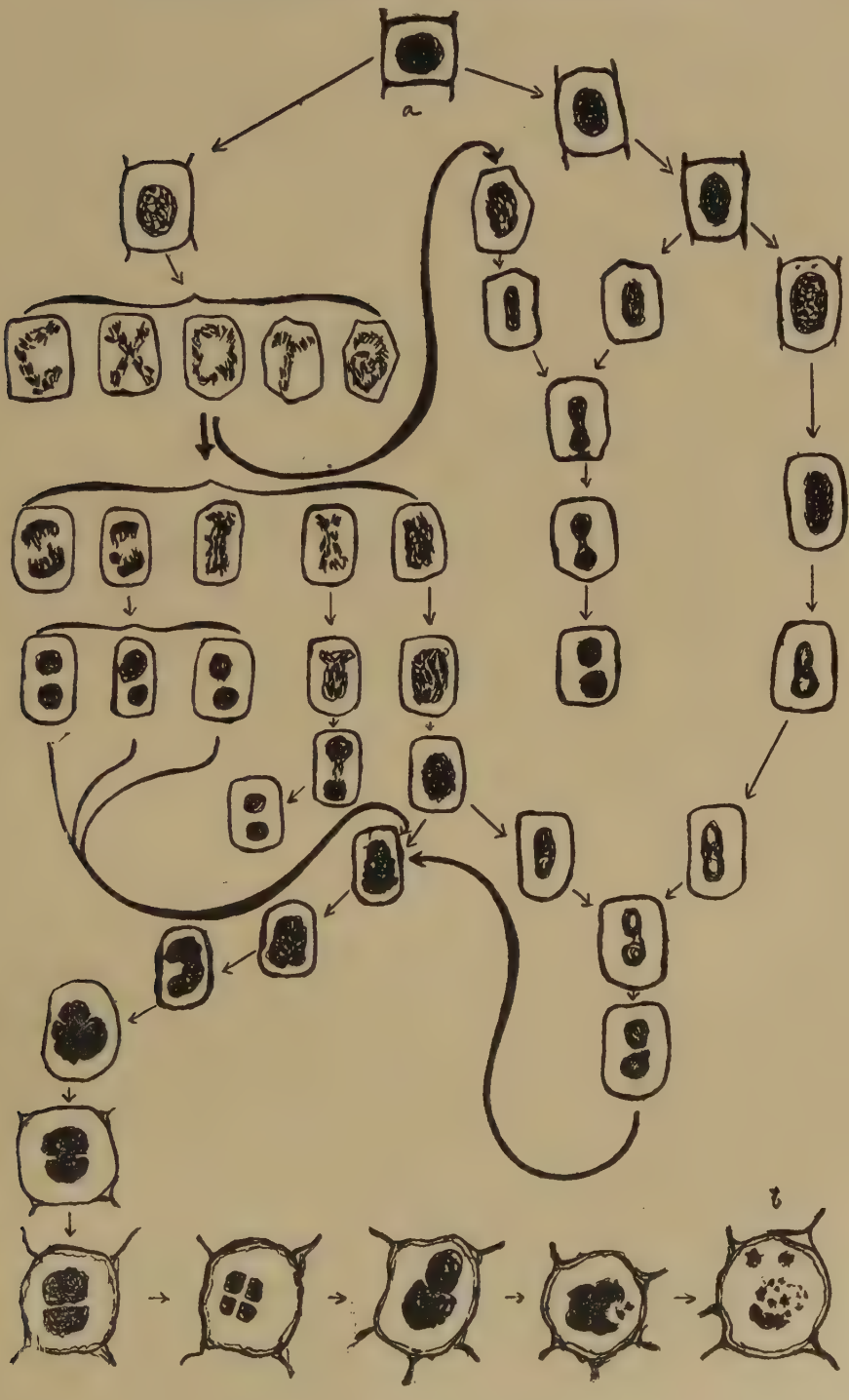
3d) « *Attardement chromosomique* »: Un ou plusieurs chromosomes se trouvent attardés à une étape de leurs migrations (chromosomes traînants). (Pl. III, E).

b) *Apparition de nouveaux modes de division nucléaires:* Au cours de l'intoxication colchicinique, on rencontre fréquemment des modes de division directe, selon divers types:

1) *par caryocinèse simplifiée:* Dans ce cas il y a ébauche des processus caryocinétiques: segmentation du filament chromati-

---

Figure 9. — Essai d'interprétation des processus mitotiques influencés par la colchicine: a: cellule normale; b: cellule intoxiquée au stade ultime. Les flèches montrent les rapprochements que l'on peut établir entre certaines images nucléaires, en apparence sans lien.


a
t

nien, puis multiplication des chromosomes, par fragmentation, semble-t-il, plutôt que par clivage longitudinal. Les chromosomes se dispersent alors dans toutes les directions, réalisant les figures prémétaphasiques bien décrites par Gavaudan. Il semble qu'il y ait, à ce stade, rassemblement des chromosomes en un noyau polyploïde, qui subit un processus de division directe, précédé ou non d'une bivacuolisation symétrique classique. (Pl. III, B, C. H. I).

2) *par clivage du noyau.* chez lequel on voit apparaître des failles diamétrales (Pl. III, D, Pl. IV, B).

3) *enfin, par effritement et fragmentation poussiéreuse* (Pl. IV, V). Signalons qu'en plus peuvent apparaître, à tous les stades, des phénomènes de pycnose lorsque la concentration de la colchicine est très élevée (intoxications suraigües).

c) *Modifications de la cytodiérèse*: .

Elles sont caractérisées par l'*absence fréquente* de fragmentogénèse, pour les solutions supérieures à 2.10^{-5}. Dans ce cas, tout le système fusorial est perturbé et l'on ne voit pas apparaître le phragmoplaste, ce qui se traduit par la présence de nombreuses cellules multinuclées (Pl. III, E, I, Pl. IV, A).

VUE D'ENSEMBLE SUR LES EFFETS DE LA COLCHICINE

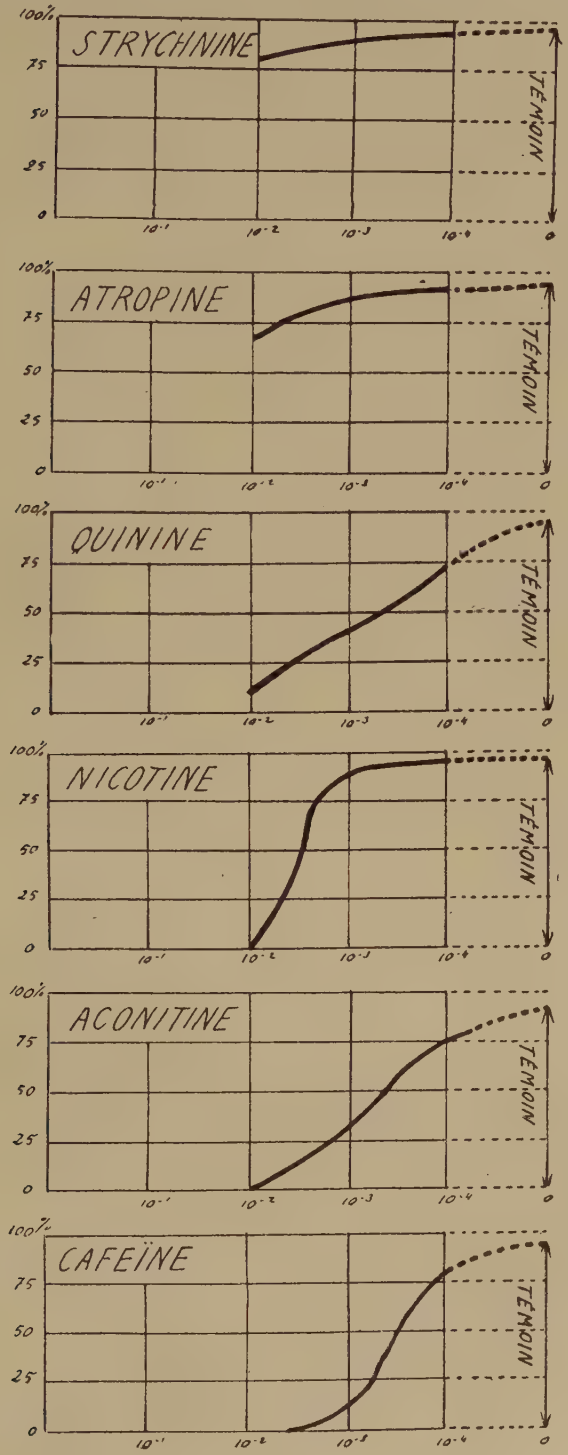
En résumé l'intoxication par la colchicine se manifeste:

1° Du point de vue physio-toxicologique, par trois effets:

a) à très petites doses, *elle stimule* légèrement la croissance des racines seulement;

b) à doses plus fortes, *elle inhibe* la croissance des racines et des tiges;

Figure 10. — Courbes des pourcentages de germination observés sous l'influence de divers alcaloïdes. Chaque courbe est établie en portant en ordonnées les pourcentages de graines germées et en abscisses les cologarithmes des concentrations. La valeur du pourcentage de germination chez les témoins est représentée par une flèche située à droite des graphiques. La toxicité peut s'étudier, par exemple en recherchant pour quelle concentration les divers toxiques empêchent toute germination; ou encore pour quelle concentration chacun des alcaloïdes donne au pourcentage de germination la valeur 50%. Enfin, étant donné une concentration déterminée, on peut voir quelle est la valeur du pourcentage de germination pour chaque toxique. La courbe renseigne aussi sur la valeur de la plus petite dose active, sur la dose mortelle et son « inclinaison », sur l'étendue de la « zone active », La toxicité croît de haut en bas. La nicotine, qui a sa plus petite dose active très près de sa dose mortelle, a une zone active très limitée.


STRYCHNINE
ATROPINE
QUININE
NICOTINE
ACONITINE
CAFEÏNE
TÉMOIN
100%
75
50
25
0
10⁻¹
10⁻²
10⁻³
10⁻⁴

c) enfin, à certaines doses électives, *elle provoque* des *troubles importants de la morphogénèse* et tue la plantule.

2° Du point de vue cytotoxicologique, par la production:

a) de lésions fondamentales banales, faites de mito-inhibition, de mitoclasie, de lésions nucléaires et protoplasmiques dégénératives banales.

b) de lésions essentielles, c'est-à-dire propres, au moins dans leur intensité, à la colchicine. Elles sont faites de déviations de l'axe des mitoses, de dispersions et d'aberrations chromosomiques, ainsi que d'un processus de différenciation préagonique des cellules.

β) *Etude de divers autres alcaloïdes*

Après la colchicine, nos recherches ont porté sur: l'atropine, l'aconitine, la quinine, la strychnine, la nicotine et la caféine.

Les quatre premiers de ces alcaloïdes ont été employés sous forme de sulfate (afin de pouvoir les solubiliser), les deux derniers à l'état pur. Les concentrations utilisées étaient comprises entre 10^{-2} et 2.10^{-7}.

I. — EFFETS PHYSIOTOXIQUES

A. — Etude analytique.

1° L'*Atropine* est apparue comme un des alcaloïdes les moins toxiques. Seules ses concentrations supérieures à 5.10^{-4} diminuent le pourcentage de germination; celui-ci est encore de 75% pour une concentration de 10^{-2}. La croissance des tiges et des racines est inhibée par elle pour les doses supérieures à 10^{-4}, cet effet étant le plus accusé pour les racines. Les concentrations voisines de 10^{-2} inhibent fortement la croissance mais ne l'arrêtent pas.

2° L'*Aconitine* est très toxique: elle diminue considérablement le pourcentage des germinations, qui est encore de 50% à 10^{-3} et devient nul à la concentration de 10^{-2}.

3° La *Quinine* diminue le pourcentage de germinations, progressivement jusque vers les concentrations voisines de 10^{-3} (dose à laquelle il atteint 50%), pour le rendre nul à 10^{-2}. Elle ralentit la croissance des tiges de 10^{-4} à 10^{-3}, celle des racines de 2.10^{-5} à 10^{-3}. On observe l'arrêt complet de toute croissance au-dessus de 10^{-3}.

4° La *Strychnine* influence peu le pourcentage de germinations, dans les limites des concentrations utilisées: ce pourcentage

n'est abaissé que de 10% pour les concentrations atteignant 10^{-2}. Elle accélère la croissance des tiges pour les concentrations voisines de 10^{-4}, mais l'inhibe pour les concentrations supérieures à 2.10^{-4}; enfin elle l'arrête à partir de 10^{-2}. Sur les racines nous n'avons observé aucun effet accélérateur, mais seulement un effet inhibiteur pour les doses supérieures à 2.10^{-6}.

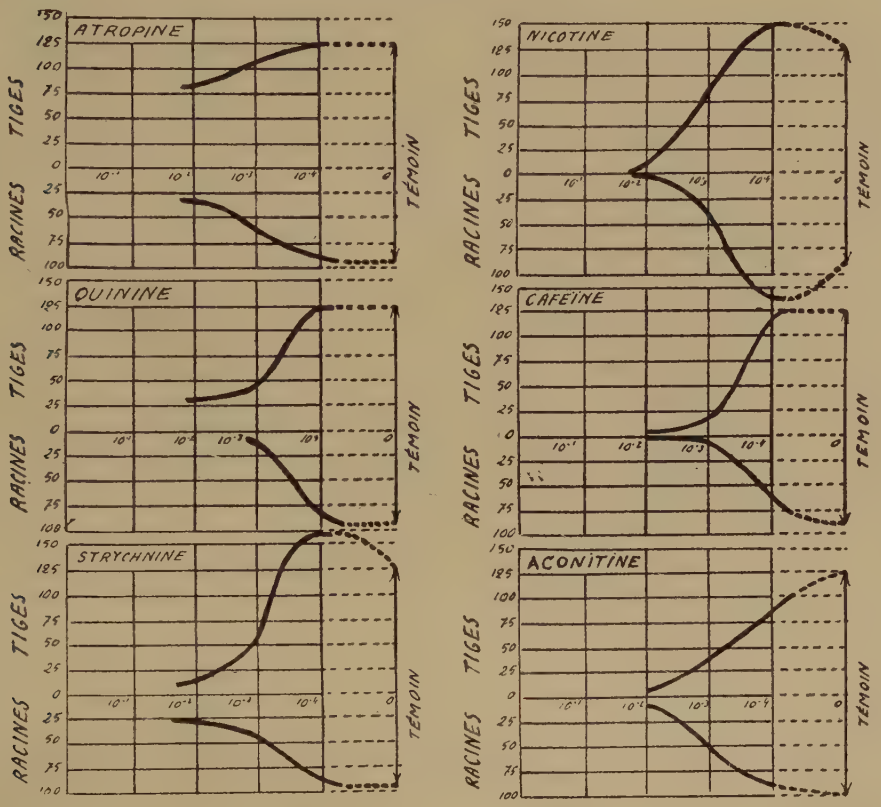


Figure 11. — Diagrammes des longueurs atteintes par les racines et les gemmules au 6e jour de la germination, sous l'influence de doses graduées de divers alcaloïdes. Chaque diagramme est établi en portant en ordonnées la taille des racines et des tiges, en abscisses les cologarithmes des concentrations. Ces graphiques complètent ceux de la figure 10. Ils mettent en relief, pour chaque toxique, ses effets inhibiteurs, ou stimulants (strychnine, nicotine).
L'interprétation des courbes ci-contre permet de placer les 6 alcaloïdes, de haut en bas, dans l'ordre de toxicité croissante. Elle modifie quelque peu l'ordre que l'on déduisait de la figure précédente et souligne bien qu'il y a autant de classifications quantitatives de la toxicité que de critères envisagés.

5° La *Nicotine* diminue le pourcentage de germinations d'une manière extrêmement brutale pour toutes les doses supérieures à 10^{-3} et l'annule à 10^{-2}. Elle provoque sur la croissance des tiges et des racines un effet accélérateur, pour les doses comprises entre 10^{-6} et 2.10^{-5}, et un effet inhibiteur au-dessus de 2.10^{-5}. L'arrêt total est obtenu à 10^{-2}.

6° La *Caféine* diminue le pourcentage de germinations d'une manière peu appréciable jusqu'à 10^{-4}, puis ensuite rapidement jusqu'à l'annuler pour 10^{-3}. Elle inhibe la croissance des racines et des tiges de la même façon; avec un effet plus accusé et plus précoce pour les racines, chez qui toute croissance est impossible pour les concentrations supérieures à 10^{-3}.

B. — Comparaison des alcaloïdes.

L'étude comparative des pourcentages de germinations (fig. 10) et des diagrammes de croissance (fig. 11) permet de tirer les conclusions suivantes:

1° L'atropine, la quinine et la strychnine sont, comparativement aux autres alcaloïdes, les moins toxiques.

2° L'aconitine, la caféine et la nicotine sont les plus toxiques.

3° L'action toxique se manifeste aux concentrations supérieures à 10^{-4}.

4° Pour la caféine, surtout, la dose active est très près de la dose mortelle.

5° Du point de vue morphologique nous avons observé, comme symptôme de l'intoxication, un épaississement des racines, un brunissement et une turgescence particulière des graines.

II. — EFFETS CYTOTOXIQUES

De tous ces alcaloïdes, aucun n'a produit des effets aussi riches que la colchicine. Ils se sont tous révélés mito-inhibiteurs pour des concentrations supérieures à 10^{-4}, et seulement capables de produire des lésions de type destructif. Celles-ci étaient caractérisées: dans les intoxications brutales, par une pycnose nucléaire suivie de chromatolyse; dans les intoxications plus lentes, par la formation d'un tissu différencié, au rapport nucléo-plasmatique abaissé, aux noyaux petits, ronds et hypercolorables. Ces lésions ne sont apparues que sur les méristèmes, respectant la coiffe et les tissus spécialisés.

CHAPITRE 5 :

ACTION DES SAPONINES

I. — GÉNÉRALITÉS

L'action des saponines a donné lieu à de nombreux travaux: Pour Kanzler, Galetti, Niethammer, elles favorisent la germination des graines. Pour Sigmund, Traube, Rosenstein, elles sont inefficaces.

Kanzler et Bobs ont étudié leur action sur la Levure de bière. Ils ont noté que les saponines stimulent, à faible dose, et entravent, à forte dose, la fermentation; ce qu'ils attribuent, en majeure partie, à leurs propriétés tensio-actives.

Balansard (6-7) a étudié l'action des saponines A et B de *Sapindus Mukurossi* Gaert sur la germination du Blé, en faisant varier les doses et le temps de trempage. Il conclut que les concentrations comprises entre 10^{-4} et 10^{-5} stimulent la germination, le temps de trempage optimum paraissant être de 24 heures. Balansard et Pélissier (8-9) ont insisté sur le fait que l'action des saponines ne peut, dans ses premiers stades, être rapprochée de la modification qu'elles déterminent sur la perméabilité cellulaire. Elle est vraisemblablement due à des propriétés analogues à celles des hormones de croissance. Leur rôle, particulièrement efficace, dans le bouturage épiphylle, paraît confirmer cette hypothèse. De plus ces auteurs ont obtenu, par application prolongée à doses massives de saponines de *Quillaya* et de *Polygala* sur des tiges de Lierre, certaines proliférations inorganisées. Celles-ci, qui apparaissent vers le trentième jour, forment des verrues blanchâtres sur toute la surface internodale. Ils ont rapproché ces tumeurs de celles que Chouard avait obtenues par l'application prolongée de doses massives d'hétéro-auxines sur la base des feuilles d'*Endymion non-scriptus.*

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Effets physiotoxiques.

Nos observateurs [1] ont confirmé en tous points celles de Balansard et de ses collaborateurs. Ajoutons seulement que la toxicité des saponines de *Sapindus Mukurossi* s'est révélée pour le

[1] Nous tenons à remercier ici M. le Professeur Balansard d'avoir bien voulu mettre à notre disposition la quantité de saponine de *Sapindus Mukurossi* nécessaire à notre expérimentation.

moins égale à celle de l'aconitine. Nous avons observé que le pourcentage de germinations se trouve ramené, comme pour l'aconitine, à 50% pour les concentrations voisines de 2.10^{-4}. De plus les diverses courbes de croissance se superposent parfaitement à celles de l'aconitine.

B. — Effets cytotoxiques.

Du point de vue cytologique, nous n'avons pu retrouver que des lésions banales, caractérisées, pour les concentrations élevées, par de la mito-inhibition et par des lésions de destruction brutales; pour des doses plus faibles, par une différenciation banale, avec polymorphisme et pléimorphisme cellulaires et nucléaires, abaissement du rapport $\frac{N}{P}$ et toute la gamme des lésions destructives. On aboutit à la désintégration nucléaire par pycnolyse ou caryorrhexis, comme nous l'avons observé avec les alcaloïdes autres que la colchicine. Ajoutons qu'il ne nous a été permis d'observer aucun autre trouble de la caryocinèse et, en particulier, aucun phénomène de blocage ou de déviation mitotiques ni aucune image de division atypique.

CHAPITRE 6 :

ACTION DES ARSENICAUX

I. — LE POUVOIR MITOTIQUE, CARCINOGÉNÉTIQUE ET CARYOCLASIQUE DES ARSÉNICAUX

L'action des composés arsenicaux sur la division cellulaire est connue depuis longtemps: Dès 1875, de Winiwater l'avait appliqué au traitement de tumeurs des organes lymphoïdes, par injections répétées de liqueur de Fowler. Slosse et Bayet voulaient voir dans l'arsenic la substance carcinogénétique du goudron. Dans la même ligne Leitch a provoqué expérimentalement l'apparition d'un cancer cutané par des badigeonnages répétés avec des dérivés arsenicaux. De même Carrel et Fischer ont réalisé, en inoculant de la pulpe d'embryon et de l'anhydride arsenieux à des poules, la transformation de tissus normaux en sarcomes fusocellulaires. L'extrait filtré de ces tumeurs pouvait être ensuite inoculé en série et provoquer la maladie, comme le fait l'extrait d'un sarcome de Rous. Leitch et Kenneway ont obtenu, après badigeonnage avec une solution de 0,12% d'acide arsénieux, un épithélioma épidermoïde bien confirmé. A ce propos, Kenneway considère que l'arsenic

serait cancérigène moins par son action directe que par association avec diverses substances organiques des tissus. Le composé formé pourrait s'accumuler dans l'organisme, s'y oxyder ou s'y réduire en prenant d'autres formes.

Watjen, étudiant l'action de l'acide arsénieux à doses toxiques sur les organes lymphoïdes, décrit les lésions de désintégration nucléaire qu'il a observées dans les corpuscules de Malpighi, la rate et les centres germinatifs des organes lymphoïdes; il rapproche ces effets de ceux obtenus par les rayons X ou le benzol et explique ainsi la pathogénie due à l'arsenic.

Dustin (48) et ses élèves, expérimentant sur l'animal, sont arrivés à conclure que tous les arsénicaux étaient de violents caryoclasiques qui, à l'exclusion des mitoses spermatogénétiques, frappaient, à des degrés différents, tous les organes en activité mitotique. Cette action se traduit par une première poussée mitotique, suivie d'une période de repos, puis d'une seconde phase hypercinétique tardive, beaucoup moins intense mais s'accompagnant d'une onde de mitoses.

Ces constatations font de l'arsenic un corps doué de propriétés régénératrices et destructives qui paraissent à priori opposées. Elles semblent se retrouver en hématologie toxicologique, où les petites doses peuvent provoquer des hyperglobulies et les fortes doses des hypoglobulies.

II. — ACTION DU CACODYLATE DE SOUDE SUR LA GERMINATION DU BLÉ

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages de germinations.*

Nous avons employé le *diméthylarséniate* (*cacodylate*) de soude, en solution aqueuse, aux concentrations de 10^{-2} à 10^{-7}.

Le tableau IV montre que:

a) le pourcentage des germinations ébauchées n'est pas modifié pour les concentrations inférieures à 10^{-3}; il décroît rapidement au-dessus de 2.10^{-3} pour atteindre 73% à la limite supérieure de cette expérience;

b) le pourcentage des germinations avortées n'est pas modifié au -dessous de 10^{-6}; il augmente légèrement entre 2.10^{-6} et 10^{-3}; puis rapidement au-dessus de 10^{-3}; il atteint 100% pour 10^{-2};

c) le pourcentage des germinations complètes n'est pas modifié au-dessous de 2.10^{-6}; il est légèrement diminué entre 2.10^{-6} et 10^{-3}; il devient nul à 10^{-2};

d) le pourcentage de graines tuées n'est pas modifié au-dessous de 10^{-3}; il croît considérablement à partir de 2.10^{-3} et atteint 30% à 10^{-2}

TABLEAU IV

Influence du cacodylate de soude sur la germination.

Germoirs	Concentration du cacodylate de Na.	POURCENTAGES DE				
		Germinations ébauchées	Germinations avortées	Graines mortes	Graines tuées	Germinations complètes
Témoins	0	100%	0%	0%	0%	100%
Tests						
1	10^{-7}	100%	0%	0%	0%	100%
2	2.10^{-7}	100%	0%	0%	0%	100%
3	10^{-6}	100%	0%	0%	0%	100%
4	2.10^{-6}	100%	3%	0%	0%	96%
5	10^{-5}	100%	3%	0%	0%	96%
6	2.10^{-5}	100%	3%	0%	0%	96%
7	10^{-4}	100%	3%	0%	0%	96%
8	2.10^{-4}	100%	6%	0%	0%	93%
9	10^{-3}	100%	20%	0%	0%	80%
10	2.10^{-3}	96%	58%	0%	4%	42%
11	10^{-2}	73%	100%	0%	27%	0%

2° *Action sur la croissance des plantules.*

Nous envisagerons les résultats obtenus, d'abord en faisant germer des graines dans des solutions échelonnées, ensuite en prenant de jeunes plantules ayant germé dans de l'eau distillée et en les plongeant, au 4e jour seulement, dans des solutions de cacodylate. Cette dernière méthode réalise un mode d'intoxication brutale qui modifie légèrement les conclusions fournies par la première.

a) *Procédé des germoirs.* On note *un effet accélérateur* sur la croissance des gemmules entre 10^{-7} et 2.10^{-5}, avec un maximum à 10^{-6}. Cet accroissement est plus marqué jusqu'au 5e ou 6e jour. Puis un effet inhibiteur se manifeste, pour les concentrations supérieures à 10^{-4}. Pour les doses voisines de 2.10^{-3}, la croissance s'arrête complètement au septième jour de germination.

Sur les racines on observe aussi un effet accélérateur entre 10^{-7} et 10^{-5} et un effet inhibiteur au-dessus de 10^{-4}.

b) *Procédé d'immersion.* Par immersion dans le cacodylate des plantules préalablement germées dans l'eau distillée, nous observons une accélération de la croissance des gemmules entre 10^{-6} et 2.10^{-5}; puis une inhibition entre 10^{-4} et 10^{-3}; enfin un arrêt, pour toutes les doses supérieures à 10^{-3};

Sur les racines nous ne trouvons pas l'effet accélérateur, mais seulement un arrêt immédiat de la croissance pour toutes les concentrations supérieures à 2.10^{-4}, avec un effet inhibiteur, plus ou moins rapide pour les autres doses.

3° *Modifications morphologiques.*

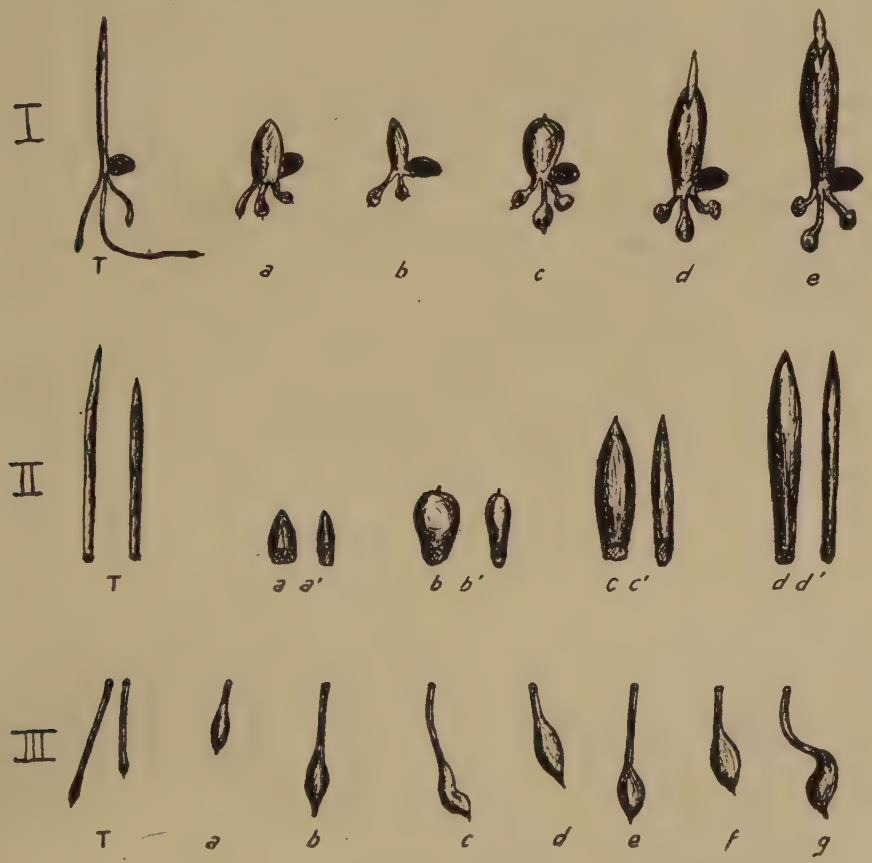


Figure 12. — Modifications morphologiques dues au cacodylate de soude: I: a-e: forme générale des plantules, II: a-d: formes acquises par les gemmules: cônes, battant de cloche, navette, fuseau. Les lettres, donnent une vue de profil pour montrer l'aplatissement. L'inhibition de l'élongation est moins forte qu'avec la colchicine. III: a-g: formes acquises par les racines tuméfiées. T = témoins.

Pour toutes les concentrations supérieures à 2.10^{-4}, on note une turgescence particulière des graines, dont certaines vont même jusqu'à éclater. Ce gonflement s'accompagne d'un brunissement. Ensuite les plantules qui en sortent montrent diverses modifications morphologiques (fig. 12) :

a) *Gemmules.* En germoirs, pour les concentrations voisines de 2.10^{-4}, on note une augmentation du diamètre des gemmules, qui atteint le double de celui des témoins. Pour les concentration supérieures on assiste à une véritable tubérisation de la coléoptile, qui rappelle les phénomènes rencontrés avec la colchicine mais avec une intensité moins grande (I et II fig. 12) ;

En pots le phénomène est moins marqué; la tubérisation ne s'observe pas. Dans ce cas en effet, la germination est déjà arrivée à son 4e jour au moment où l'intoxication commence; les gemmules ont alors atteint une taille qui ne se prête plus à cette modification.

b) *Racines.* En germoirs, les radicules présentent, pour les concentrations comprises entre 2.10^{-5} et 2.10^{-4}, des tuméfactions ampullaires subterminales en forme de « *battant de cloche* », qui correspondent à des renflements de la région méristématique (III fig. 12). Ce phénomène ressemble à celui que nous avons observé sous l'action de la colchicine, avec la différence que le volume des tubérisations est plus discret, leur diamètre ne dépassant pas trois fois celui des racines des témoins. On note, de plus, un brunissement de certaines racines pour les concentrations voisines de 2.10^{-4}.

En pots, on observe une destruction rapide des racines pour les doses supérieures à 10^{-3} et l'apparition de tuméfactions entre 10^{-6} et 10^{-4}.

B. — Effets cyto-toxiques. [1]

Nous n'avons pas observé de modifications histologiques, correspondant aux excitations de la croissance constatées macroscopiquement. Nous n'avons rencontré de telles modifications que pour les doses qui se sont révélées inhibitrices; c'est-à-dire pour les concentrations supérieures à 2.10^{-4}. On observe alors deux groupes de lésions, qui correspondent bien aux deux séries de

[1] Les plantules sont prélevées au 4ème jour de leur germination en eau distillée. On immerge leurs racines dans des solutions de cadodylate de soude comprises entre 10^{-7} et 10^{-2}. Les prélèvements ont été faits d"heure en heure, puis de jour en jour, pour chaque pot, de manière à étudier les effets du toxique sur la cellule en fonction des deux facteurs: temps d'action et concentration.

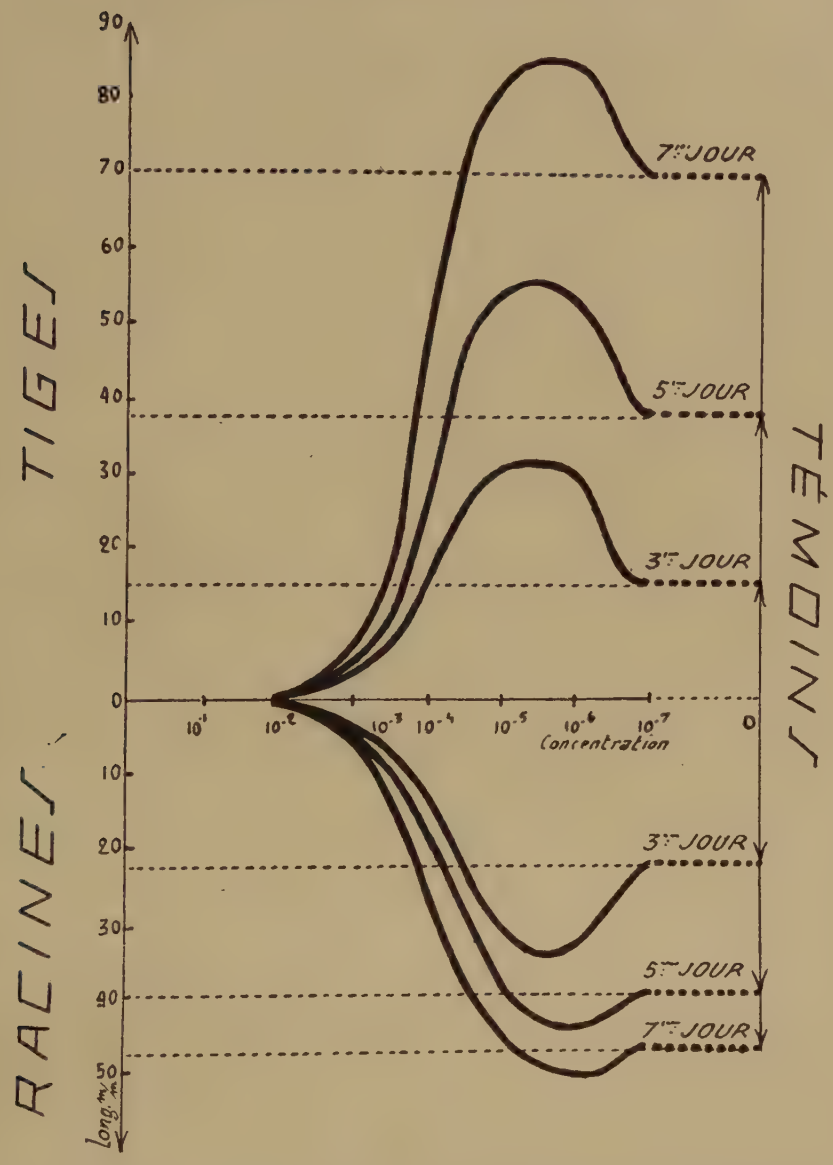


Figure 13. — Diagrammes des longueurs atteintes par les racines et les gemmules au 3e, au 5e et au 7e jour de la germination, en fonction de la concentration de cacodylate de soude. Les pointillés indiquent la longueur des témoins aux jours correspondants. Ces diagrammes mettent en évidence le caractère biphasique du cacodylate: stimulation de la croissance pour les concentrations comprises entre 10^{-4} et 10^{-7}. Cet effet, très marqué au 3e jour, a tendance à s'estomper, en valeur relative, au 7ème.

constatations macroscopiques faites plus haut, à savoir: *des lésions générales ou fondamentales* que l'on retrouve pour toutes les doses inhibitrices; et *des lésions essentielles* qui sont la traduction histologique des tuméfactions subterminales qui viennent d'être décrites.

1° *Lésions générales ou fondamentales.*

a) *Modifications nucléaires.*

a') Les *modifications cinétiques* se caractérisent par: de la *mito-inhibition,* sans blocage phasique lorsque la dose n'est pas trop forte; un *arrêt complet des mitoses* pour les doses supérieures à 2.10^{-4}; enfin de la *mitoclasie,* d'autant plus précoce, rapide et brutale que la concentration est plus élevée. Cette destruction frappe tous les noyaux à n'importe quel stade de leur cinèse.

b') Les *modifications statiques* se caractérisent par une diminution considérable du volume des noyaux et par un polymorphisme nucléaire intense: certains noyaux prennent une forme ovoide à grand axe longitudinal; la plupart restent circulaires, d'autres deviennent globuleux. On remarque en outre : une altération des contours nucléaires, qui deviennent polycycliques ou festonnés; l'excentration des noyaux (Pl. IV, D); l'apparition de halos clairs; des modifications chromatiniennes: condensations homogènes ou hétérogènes aboutissant à des images nucléaires « réticulées » « tigroïdes », en « grumeaux », en « araignées », etc.; enfin on peut observer de la vacuolisation nucléaire, très discrète et rare, paraissant dûe à des lésions surajoutées, et de la pycnolyse, qui aboutit à la désintégration complète des noyaux.

b) *Modifications protoplasmique:* Elles se manifestent:

a') par une clarification du cytoplasme, qui devient plus réfringent, surtout dans la région périnucléaire (halos).

b') par la présence d'inclusions protoplasmiques, près du noyau ou adhérant à lui, en nombre variant de un à trois. Elles ont l'aspect de nucléoles et se colorent bien par le carmin acétique ferrique. Il ne nous a pas été possible de les colorer par la méthode de Feulgen. Leur volume reste fixe, ce qui peut conduire à les considérer comme le résultat d'un phénomène d'*excrétion nucléaire.* (Pl. IV, D).

c) *Lésions cyto-morphologiques.* Elles sont caractérisées par le plissement et l'arcage des parois (Pl. IV, E). Certaines concentrations les produisent électivement. Elles traduisent une élévation de la turgescence. Ces phénomènes s'observent: vers la vingtième heure, pour les concentrations supérieures à 10^{-3}; vers la 48ème

heure au voisinage de 10^{-4} et beaucoup plus tard tardivement, c'est-à-dire, vers le sixième jour, pour les concentrations faibles, de l'ordre de 10^{-5}.

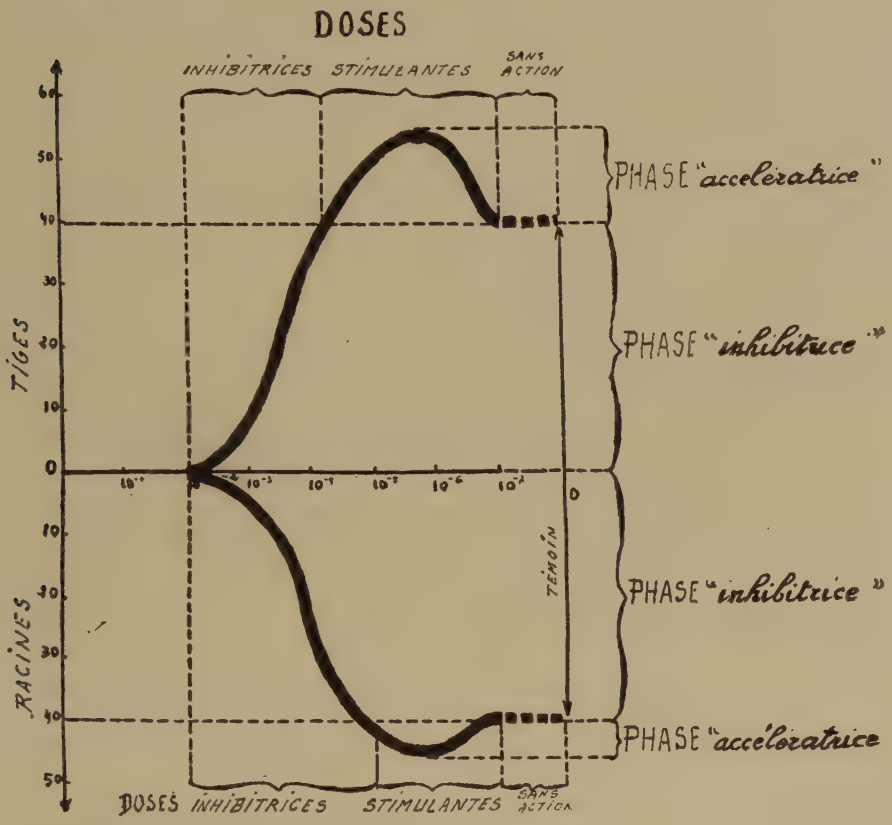


Figure 14. — Diagramme des croissances semblable à ceux de la figure 13, mais pour le 5e jour seulement, avec le cacodylate de soude. Ce diagramme met nettement en évidence les effets inhibiteurs et accélérateurs en fonction des doses.

2° *Lésion essentielles.*

Les lésions essentielles sont celles que l'on retrouve par l'étude histologique des tuméfactions radiculaires. Leurs cellules ont tendance à s'arrondir, puis à se plisser. Leur protoplasme devient clair, leur noyau petit, rond, à bords nets, avec une chromatine très dense. C'est là, qu'on rencontre, par plages, les nucléoles que nous avons décrits plus haut. Ces modifications font que ce tissu ne rappelle en rien celui de la région méristématique, mais qu'il se rapproche au contraire d'un tissu différencié. Enfin on assiste

à la désintégration plus ou moins rapide de ces noyaux par pycnolyse, ce qui donne à ce tissu l'aspect d'une juxtaposition de petites logettes vides.

RÉSUMÉ

Les effets du cacodylate peuvent se résumer ainsi:

1° Du point de vue physio-toxicologique: a) par un effet accélérateur, pour toutes les doses comprises entre 10^{-7} et 10^{-4}; b) par un effet inhibiteur, pour toutes les doses supérieures à 10^{-4}; c) par des modifications morphogénétiques: tubérisation des racines et des gemmules pour les concentrations qui inhibent la croissance.

2° Du point de vue cyto-toxicologique, le cacodylate se révèle, une fois de plus, comme un corps particulièrement toxique. Il produit des lésions de deux ordres: a) des *lésions générales*: mitoinhibition, mitoclasie, lésions nucléaires du type dégénératif, avec altérations chromatiniennes banales; b) des *lésions essentielles*, qui font que les cellules semblent avoir perdu, pour certaines concentrations électives, leur pouvoir de s'accroître en longueur et qu'elles compensent ce trouble par une turgescence qui tend à leur donner une forme sphérique. Ces modifications constituent le substratum histologique de la tubérisation. Ces processus réalisent une véritable différenciation. Ils sont irréversibles et aboutissent irrémédiablement à la destruction de la cellule. Ceci nous permet de les classer parmi les phénomènes de « *différenciation dégénérative préagonique* ».

CHAPITRE 7 :

ACTION DE LA TRYPAFLAVINE

I. — GÉNÉRALITÉS

La trypaflavine, ou *chlorométhylate de diamino-acridine* est une poudre d'un brun roux, inodore, très soluble dans l'eau, acquérant en solutions une fluorescence particulière. Elle est plus connue sous les noms d'*acriflavine* et surtout de *gonacrine*. Son action élective sur certains germes pathogènes l'a fait utiliser comme agent chimiothérapique. Ses propriétés cytotoxiques sont bien connues:

En 1924, G. Hertwig (75) démontre que la trypaflavine, à faible dose, lèse le noyau du spermatozoïde, en empêchant sa fusion avec le noyau femelle sans altérer sa structure apparente et

sans modifier ses mouvements. Dalcq (38) a pu obtenir, dans de mêmes conditions, une véritable parthénogénèse de l'œuf. Dustin (47) étudiant l'action de la trypaflavine, observe, sur les cellules du cortex thymique et des organes lymphoïdes, des phénomènes caryoclasiques intenses, avec mito-inhibition et dégénérescence pycnotique. L'action n'est pas la même sur tous les tissus: certains, comme l'épithélium séminal, sont entièrement respectés. L'ordre de sensibilité décroissante est le suivant: intestin, thymus, centres ganglionnaires, plaques de Peyer, rate et testicule.

Loewin, travaillant sur des cellules tumorales, remarque leur résistance à l'action de la trypaflavine. Enfin une série de recherches poursuivies par Dustin, Mayer et VanHeerswynghels et consacrées à l'étude de son action sur les glandes de Lieberkühn de l'intestin de Souris, démontre que la trypaflavine, dans les premières heures qui suivent son injection, fait diminuer le nombre des mitoses. Celles-ci deviennent de plus en plus rares jusqu'à la 9e heure puis disparaissent. Secondairement une onde tardive de mitoses peut apparaître: elles atteignent un maximum vers la 64e heure et reviennent à la normale vers la 100e heure. De plus ces auteurs ont observé, dès la 7e heure, l'apparition, dans le cytoplasme, de sphérules d'abord acidophiles, puis sidérophiles, qui deviennent de plus en plus nombreux et de plus en plus gros, atteignant souvent le volume du noyau. Ces inclusions, nombreuses de la 17e à la 24e heure, deviennent rares à la 48e et disparaissent au 4e jour. Mayer et Heerswynghels les dénomment « *excrétion sphérulaire* ». Ils arrivent à conclure que ces organites, dont la constitution chimique se rapproche de celle de la chromatine, n'auraient ni une origine nucléaire ni une origine alimentaire, parce qu'ils peuvent coexister avec des chromosomes en mitose et qu'ils apparaissent pendant les périodes où les mitoses sont inhibées. Enfin ils soulignent qu'il n'est pas possible de les considérer comme conséquence lointaine du choc caryoclasique.

Nous savons, de plus, que, si la trypaflavine exerce sur certains tissus à grande activité cinétique une action inhibitrice, suivie d'une phase de régénération, elle ne provoque dans d'autres organes, tels le foie, la surrénale, les îlots de Langerhans, que des phénomènes tardifs de régénération.

Enfin les récents travaux d'Angel et de Lallemand (3) ont montré l'action inhibitrice de la trypaflavine sur le développement de l'ébauche amniotique de l'embryon du poulet. Ils ont souligné

l'analogie qui existe entre l'action de cette matière colorante et celle des rayons X.

II. — EXPÉRIMENTATION

Selon le protocole expérimental habituel nous avons observé, sur les graines et plantules de Blé, les effets toxiques de la trypaflavine en solution aqueuse, pour des concentrations échelonnées de 10^{-7} à 10^{-2}.

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Pourcentage de germinations.*

Le tableau V, qui résume une de nos expériences, montre les effets suivants :

a) le pourcentage des germinations ébauchées n'est pas modifié pour les concentrations inférieures à 10^{-6} ; il est légèrement diminué entre 2.10^{-6} et 10^{-3} et fortement diminué au-dessus de 10^{-3}. A 2.10^{-3} il n'est plus que de 30 % ;

TABLEAU V

Influence de la trypaflavine sur la germination.

Germoirs	Concentration de la trypaflavine	POURCENTAGES DE				
		Germinations ébauchées	Germinations avortées	Graines mortes	Graines tuées	Germinations complètes
Témoins	0		7%	0%	0%	93%
Tests						
1	10^{-7}	100%	3%	0%	0%	96%
2	10^{-6}	96%	3%	0%	4%	93%
3	10^{-5}	96%	10%	0%	4%	86%
4	10^{-4}	76%	30%	0%	24%	46%
5	10^{-3}	83%	80%	0%	17%	3%
6	10^{-2}	40%	100%	0%	60%	0%
7	2.10^{-2}	30%	100%	0%	70%	0%

b) le pourcentage des germinations avortées est peu modifié pour les concentrations inférieures à 10^{-5} ; il est nettement augmenté pour les concentrations supérieures à 10^{-4} et atteint 100 % au-dessus de 10^{-2} ;

c) le pourcentage de germinations complètes est nul pour toutes les concentrations supérieures à 10^{-3} ; il est diminué, en fonction de la concentration, à partir de 10^{-6} ;

d) le pourcentage des graines tuées est peu modifié pour les concentrations inférieures à 10^{-5}; il est fortement accru au-dessus de 10^{-4} et atteint 70% au voisinage de 2.10^{-2}.

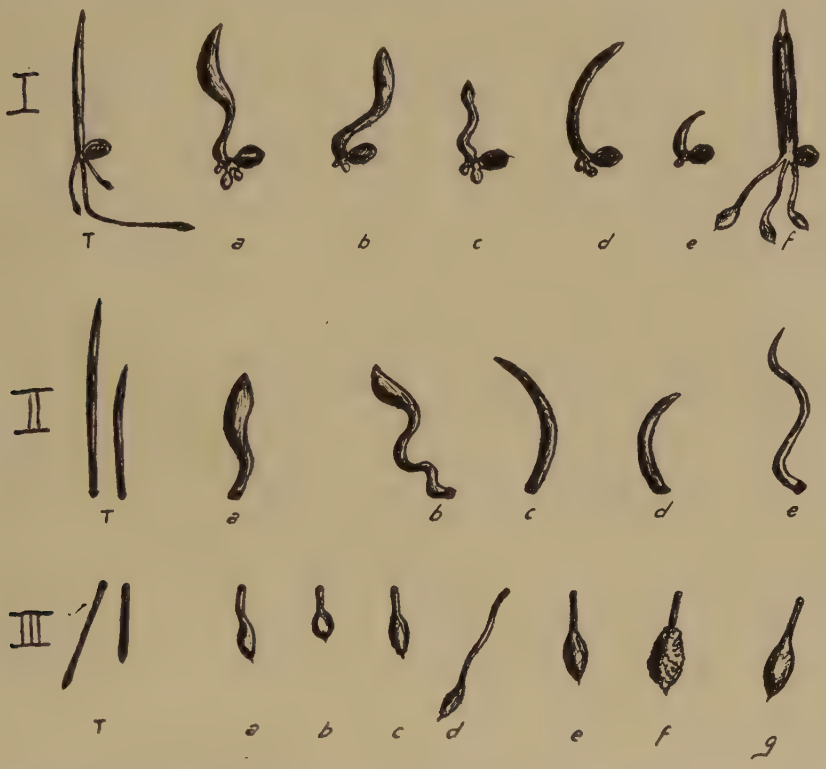


Figure 15. — Modifications des plantules sous l'influence de la trypaflavine: I aspect général; II gemmules; III racines; T: témoins.

2° *Action sur la croissance des plantules.*

a) *Procédé des germoirs.*

Action sur les gemmules. L'étude des courbes de croissance de chaque germoir et des diagrammes de l'expérience complète à des jours différents permet de mettre en évidence deux effets dus à l'action de la trypaflavine sur la croissance des gemmules: 1) un effet inhibiteur important et brutal, pour toutes les concentrations supérieures à 10^{-4}, la croissance devenant nulle au-dessus de 10^{-2}; 2) un effet accélérateur, peu important mais très net, entre 10^{-4} et 2.10^{-6}. Cet effet n'est bien visible que du 5e au 10e jour; il est maximum pour les doses voisines de 2.10^{-5}.

Action sur les racines: Cet effet diphasique se retrouve sur les racines: 1) un effet inhibiteur se manifeste pour toutes les doses supérieures à 10^{-5}, la croissance devenant nulle au-dessus de 10^{-3}; 2) un effet accélérateur apparaît pour les gammes de concentrations comprises entre 2.10^{-7} et 10^{-5}, avec un effet maximum pour les doses voisines de 10^{-6}. On remarquera que toutes ces limites de concentration sont plus faibles que pour les gemmules, ce qui indique une sensibilité plus grande des racines.

b) *Procédé d'immersion de plantules préalablement germées.*

Action sur les gemmules. Nous retrouvons encore l'action diphasique: il y a accélération entre 10^{-5} et 10^{-4}; enfin toute croissance s'arrête pour les concentrations atteignant 10^{-2}.

Action sur les racines. Nous ne retrouvons qu'un effet inhibiteur pour toutes les doses supérieures à 2.10^{-7}; toute croissance étant arrêtée à partir de 10^{-5}.

3° *Modifications morphologiques* (fig. 15).

La trypaflavine n'agit en aucune manière sur les graines, si ce n'est qu'elle les colore légèrement. Elle modifie la forme des gemmules, qui s'étiolent et apparaissent arquées ou tirebouchonnées sous l'effet des concentrations supérieures à 10^{-3} (I et II, fig. 15). Elle fait apparaître, à l'extrémité des radicelles, des tuméfactions subterminales généralement peu volumineuses, fusiformes. (III, fig. 15). Ces troubles de la morphogénèse se rencontrent électivement à partir des plus petites concentrations qui inhibent la croissance; c'est-à-dire pour les doses s'échelonnant entre 10^{-5} et 10^{-2}. Elles s'observent rarement pour des doses inférieures.

B. — Effets cyto-toxiques.

(Planche IV, F).

Nous n'avons pas pu trouver de modifications histologiques correspondant à l'effet excitant des petites doses que nous avons décrit au cours de l'étude physiologique.

Pour les doses inhibitrices, la trypaflavine agit électivement sur les cellules non différenciées et nous avons observé deux groupes de lésions qui correspondent bien aux constatations macroscopiques, à savoir:

des lésions fondamentales ou générales, qui sont des lésions dégénératives banales et correspondent aux effets inhibiteurs et destructifs;

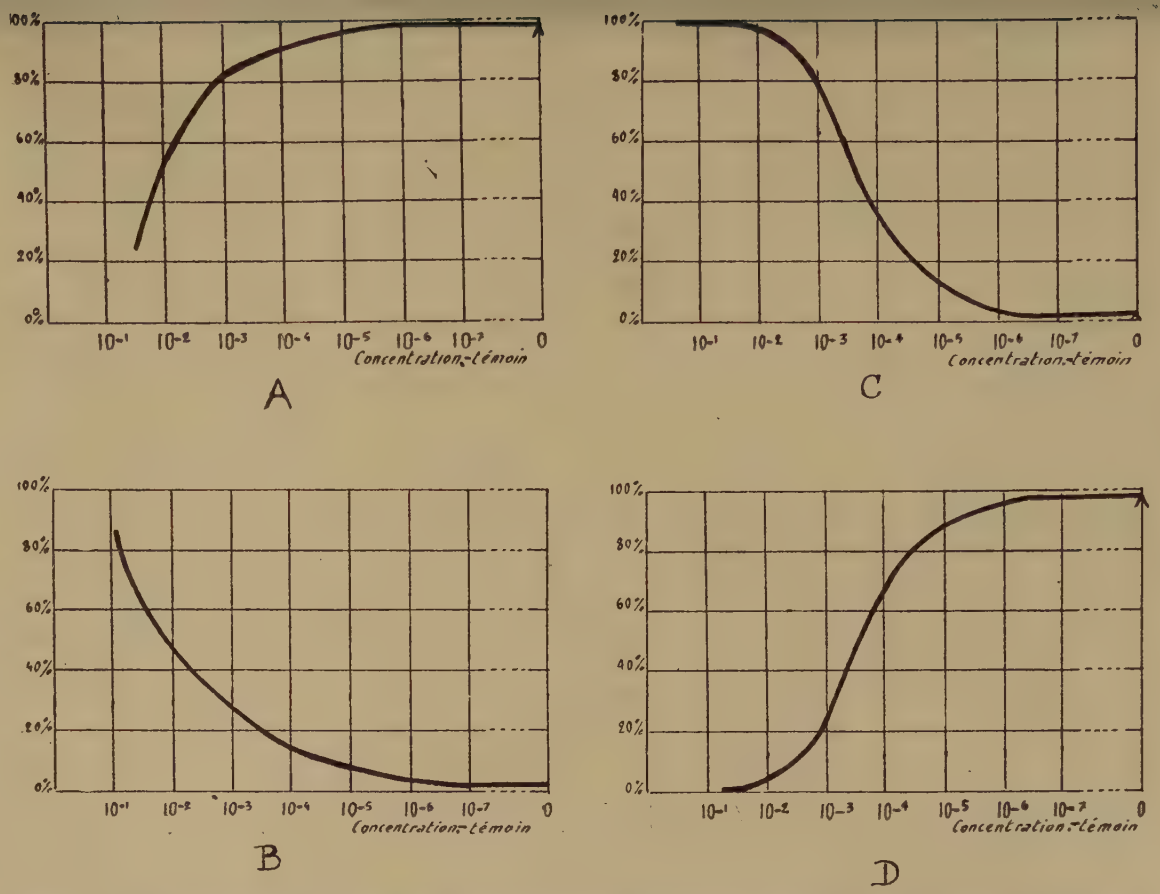


Figure 16. — Changements dans les pourcentages de germinations sous l'action de la trypaflavine: En abscisses, les cologarithmes des concentrations. En ordonnées, les pourcentages: A: des germinations ébauchées; B: des graines tuées; C: des germinations avortées; D: des germinations complètes.

des lésions essentielles, qui sont la traduction histologique des tuméfactions subterminales que nous avons décrites.

1° *Lésions fondamentales.*

Elles se caractérisent par des modifications nucléaires, cytoplasmiques et cytomorphologiques comparables à celles qui ont été observées sous l'effet du cacodylate de soude, avec les particularités suivantes:

a) *la diminution du rapport nucléoplasmatique* $\frac{N}{P}$ est plus précoce et plus marquée; on assiste donc à une pseudo-différenciation préagonique plus précoce;

b) l'*inégalité cellulaire* est plus accusée que l'inégalité nucléaire;

c) *la vacuolisation nucléaire,* surtout du type bivacuolaire, est très accusée;

d) *les phénomènes de condensation de la chromatine* revêtent surtout la forme homogène;

e) *la mito-inhibition est plus précoce* et se manifeste plus rapidement;

f) le phénomène que nous avons appelé « excrétion nucléaire » ne se produit pas;

g) enfin il y a des cas d'aberrance des chromosomes (Pl. IV, F).

2° *Lésions essentielles.*

Elles se caractérisent par:

1. de rares images de pelotons chromosomiques anormaux, avec des phénomènes de polyploïdie (Pl. IV, F).

2. la turgescence des cellules, se manifestant par l'arcage des parois sans aboutir à leur plissement.

VUE D'ENSEMBLE

Au total, dans nos expériences, la trypaflavine s'est révélée:

1° du point de vue physio-toxicologique, comme douée d'un triple effet: *action accélératrice; action inhibitrice; modifications morphogénétiques,* selon les concentrations utilisées;

2° du point de vue cyto-toxicologique, comme provoquant des lésions de deux types, lésions fondamentales et lésions essentielles.

Les premières sont: la mito-inhibition, la mito-clasie, les lésions nucléaires et proplasmiques du type dégénératif, et surtout les altérations chromatiniennes banales.

Les secondes se traduisent par de l'aberration chromosomiale et une *différenciation préagonique* des cellules de la région méristématiques, rappelant celle que nous avons obtenue avec le cacodylate de soude mais n'atteignant jamais une telle intensité.

En résumé la trypaflavine, outre son tropisme nucléaire électif, est caractérisée par une action très variable suivant la dose: elle accélère, modifie spécifiquement, inhibe ou arrête la vie cellulaire. Elle agit électivement sur les cellules non différenciées.

CHAPITRE 8 :

ACTION DES SELS D'INDIUM

I. — GÉNÉRALITÉS

Certains sels organiques de l'Indium ont été utilisés en thérapeutique expérimentale par Levaditi et ses collaborateurs, puis par Jahuel (79). Vignoli, Delphaut, Poursines, Ollivier et Merland (152, 153, 154) ont montré son action toxique.

Nous avons utilisé une solution de citrate de chlorure d'indium dont les concentrations s'échelonnent entre 2.10^{-4} et 2.10^{-7}.

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages de germination.*

a) Le pourcentage de germinations ébauchées n'est pas modifié pour toutes les concentrations utilisées;

b) le pourcentage des germinations avortées est légèrement augmenté pour les concentrations comprises entre 10^{-6} et 2.10^{-5}; il croît considérablement à partir de 10^{-4} pour atteindre 100% à 2.10^{-4};

c) le pourcentage de germinations complètes est légèrement diminué pour les concentrations comprises entre 10^{-6} et 2.10^{-5}; il devient nul à 10^{-4};

d) le pourcentage des « graines tuées » est légèrement augmenté pour les concentrations inférieures à 10^{-4}, valeur pour laquelle il atteint 10%; il est fortement augmenté au-dessus, atteignant 60% pour 2.10^{-4}.

2° *Action sur la croissance des plantules.*

Sur les tiges et les racines, on note un effet inhibiteur pour toutes les doses supérieures à 10^{-4}; on n'observe aucun effet pour les doses inférieures à 2.10^{-6}.

3° *Modifications morphologiques.*

Les sels d'indium colorent en brun rougeâtre les graines et les racines, avec une intensité particulière pour toutes les concentrations supérieures à 2.10^{-6}. De plus, pour les mêmes concentrations, l'écorce radiculaire s'épaissit en même temps que les racines durcissent et deviennent cassantes.

B. — Effets cyto-toxiques.

Les sels d'indium se sont montrés doués d'un grand pouvoir toxique, pouvant léser *même les cellules différenciées de la coiffe* et étant capables de produire toute la gamme des lésions chromatiniennes, avec prédominence marquée des phénomènes de condensation hétérogène.

1° *Lésions fondamentales.*

Ce sont davantage des lésions de destruction, que des lésions d'inhibition. On observe toutes les modifications de la chromatine aux divers stades « poussiéreux », « réticulaire », « vacuolaire », « spongieux » (I, Pl. IV) ainsi qu'un pléimorphisme nucléaire particulièrement riche et varié (Pl. IV, G). La nature de ces modifications traduit la brutalité des phénomènes lésionnels.

2° *Lésions essentielles.*

Elles se caractérisent par des modifications de la caryocinèse sous forme de mitoses « Gummy » et d'aberrance chromosomique (Pl. IV, H).

En résumé, l'indium apparaît comme un toxique monophasique, provoquant des effets inhibiteurs et des lésions microscopiques essentielles. Il est doué d'une toxicité particulièrement violente, puisqu'il lèse aussi bien les cellules différenciées que les cellules indifférenciées. Il est capable de produire des effets léthaux à des doses où la plupart des toxiques ne déterminent généralement que des effets inhibiteurs (par exemple 2.10^{-5}).

CHAPITRE 9 :

ACTION DES SULFAMIDES

I. — GÉNÉRALITÉS

Sous l'effet des sulfamides, Lockwood a observé une hypertrophie considérable de certains corps bactériens; Liwon, Nitti, Mlles Treouel et Hamon ont montré qu'une proportion de 20 mgr par litre arrête la prolifération des cellules et accroît leur volume.

Chez les végétaux, Mangenot et Mlle S. Carpentier (105) ont montré que les solutions de para-aminophenyl-sulfamide et d'acide para-aminobenzoique, à des concentrations variant entre M/1000 et M/100, provoquent une hypertrophie diamétrale des racines et des dégénérescences cellulaires, sans perturbation qualitative des mitoses.

Tout récemment, Thomas (143 à 145) a démontré que les sulfamides et l'azoïde-sulfone No 95 G provoquent l'exogastrulation et l'inhibition du développement de la ciliature larvaire chez l'Oursin, rappelant ainsi l'action observée par Herbst et Lindahl avec le chlorure de lithium. Cet auteur a, de plus, obtenu des mutations chez la *Drosophile* traitée par les sulfamides. Leur action est donc d'une autre nature que celle de la colchicine, puisque cette dernière, d'après les travaux de Law, Gelei et Csik, reste sans effet sur les mutations de la Drosophile. D'autre part Verne (149) et ses collaborateurs ont démontré le rôle favorisant de l'oxydation sur le pouvoir bactériostatique des sulfamides. Enfin Guenot (37) a mis en lumière leur effet empêchant sur la régénération cellulaire et leur rôle comme poison caryocinétique.

Tous ces travaux démontrent que, si les sulfamides sont toxiques pour les agents pathogènes, propriété qui leur a valu leurs magnifiques succès thérapeutiques, elles s'avèrent aussi très toxiques envers les cellules animales et végétales.

C'est l'intérêt de ces problèmes, qui nous a fait étudier sur notre matériel végétal, l'action de nombreuses sulfamides, en particulier :

— le campho-sulfonate de sulfamide ou 809-;
— le para-dichlorosulfamide-benzoate de soude;
— le para-amino-phenyl-sulfamide ou 1162. F.
— le para-amino-benzène-sulfonyl thio-urée ou 2255 R. P.;
— le tri (para-amino-phenyl-sulfamide) aluminique ou 237. M.;
— le tri (para-amino-phenyl-sulfamido-pyridine) aluminique ou 402. M.
— le para-amino-benzène-sulfamido-pyridine ou 693. RM.
— le para-amino-benzène-sulfamido-thiazol ou 2090 RP.
— le tri (para-amino-benzène-sulfamido-thiazol) aluminique ou 640. M.;

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

Pour la commodité de l'exposé nous étudierons d'abord séparément, pour chaque sulfamide, les effets physiotoxiques; ensuite nous donnerons une vue générale des modifications morphologiques et cytologiques qu'elles provoquent.

A. — Effets physiotoxiques.

(Fig. 18)

1° *Effets du Campho-sulfonate de sulfamide ou 809,* entre 10^{-7} et 10^{-1} :

a) le pourcentage de germinations est diminué progressivement pour les concentrations supérieures à 2.10^{-5}; il devient nul à partir de 2.10^{-3};

b) la croissance des tiges est légèrement accélérée entre 10^{-7} et 10^{-5}; inhibée à partir de 2.10^{-4}; elle devient nulle au-dessus de 2.10^{-3};

c) la croissance des racines n'est pas accélérée, mais inhibée pour les concentrations supérieures à 10^{-5}; elle devient *nulle* au-dessus de 2.10^{-3}.

2° *Effets du para-dichlorosulfamide-benzoate de soude,* entre 10^{-7} et 10^{-2}:

a) *le pourcentage de germinations est diminué progressivement* à partir de 2.10^{-6}, pour atteindre 50% au voisinage de 10^{-2};

b) la croissance des tiges et des racines est inhibée entre 10^{-7} et 10^{-3}, d'abord légèrement, puis rapidement; enfin elle est nulle à 10^{-2}.

3° *Effets du para-amino-phényl-sulfamide ou 1162 F.* entre 10^{-7} et 10^{-2}:

a) le pourcentage de germinations est inhibé à partir de 2.10^{-5}; il devient nul pour 2.10^{-3}.

b) la croissance des tiges est accélérée entre 10^{-7} et 10^{-6}; inhibée au-dessus de 10^{-5}; nulle à partir de 2.10^{-3};

c) la croissance des racines est légèrement accélérée entre 10^{-7} et 10^{-6}; inhibée au-dessus de 2.10^{-6}; nulle à partir de 10^{-3}.

4° *Effets du tri-paramino-phenyl-sulfamide aluminique ou 237. M.* entre 10^{-7} et 5.10^{-3}:

a) le pourcentage de germinations diminue progressivement entre 10^{-6} et 10^{-4}; ensuite très rapidement, pour devenir nul à 10^{-3};

b) la croissance des tiges est inhibée à partir de 2.10^{-4}; pratiquement nulle à partir de 2.10^{-3};

c) la croissance des racines est inhibée pour les concentrations supérieures à 10^{-7}; pratiquement nulle à 2.10^{-3}.

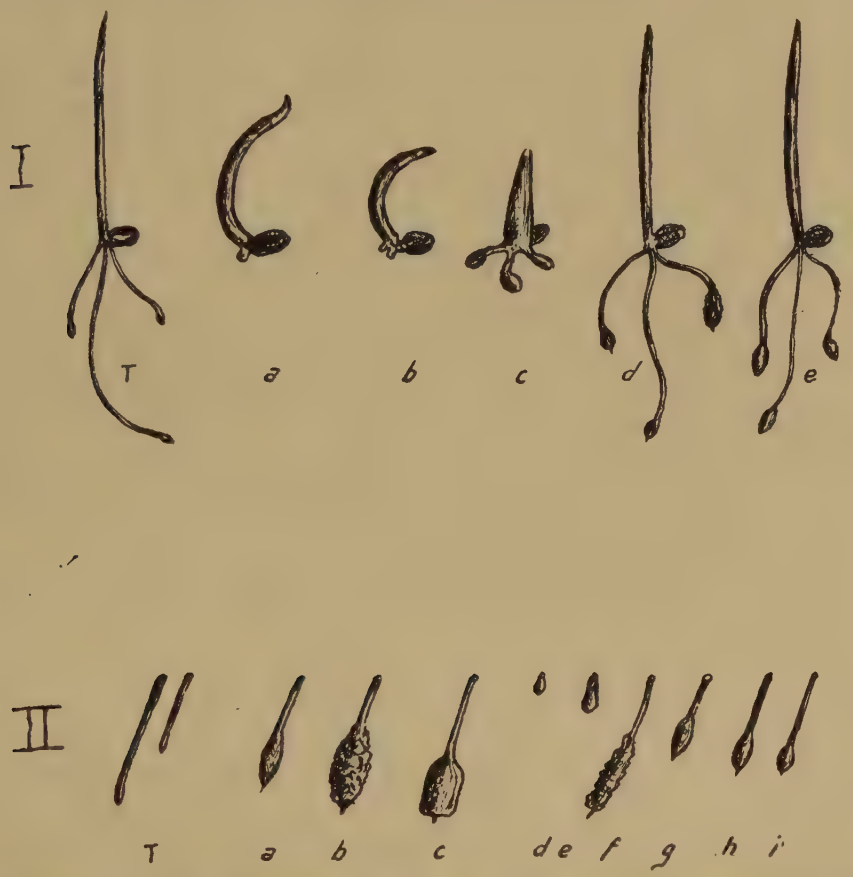


Figure 17. — Modifications des plantules sous l'influence des sulfamides: I aspect général; II racines; T: témoins.

5° *Effets du para-amino-benzène-sulfonyl-thio-urée,* ou *2255 RP.* entre 10^{-7} et 10^{-3}.

a) le pourcentage de germinations est considérablement diminué (de 50%) vers 10^{-7}; puis il baisse progressivement et continuellement pour devenir nul à 2.10^{-4};

b) la croissance des tiges est inhibée pour toutes les doses supérieures à 10^{-7}; pratiquement nulle à partir de 10^{-3}.

6° *Effets du tri* (*paramino-phényl-sulfamido-pyridine*) *aluminique ou 402. M,* entre 10^{-7} et 10^{-3}:

a) le pourcentage de germinations diminue pour les doses supérieures à 10^{-7}, puis se maintient en plateau légèrement descendant jusqu'à 10^{-4}; enfin devient nul à 10^{-3}. Ajoutons qu'à toutes les concentrations de nombreuses graines avortent;

b) la croissance des tiges et des racines est inhibée à partir de 10^{-7}, l'effet étant plus accusé pour les tiges. Toute croissance est nulle au-dessous de 10^{-3}.

7° *Effets du para-amino-benzène-sulfamido-pyridine ou 693 M.B.;* entre 10^{-7} et 10^{-3}:

a) le pourcentage de germinations est diminué pour les concentrations supérieures à 10^{-7} et devient nul à partir de 2.10^{-4}.

b) la croissance des tiges est accélérée entre 10^{-6} et 2.10^{-5}; inhibée ensuite, pour devenir pratiquement nulle à 10^{-3};

c) la croissance des racines rencontre des effets analogues mais plus précoces: accélération de 10^{-7} à 10^{-5}; inhibition plus accusée ensuite.

8° *Effets du para-amino-benzine-sulfamide-thiazol ou 2090 RP.* entre 10^{-7} et 6.10^{-4}:

a) le pourcentage de germinations est très irrégulièrement diminué entre 10^{-7} et 10^{-5}; puis il diminue considérablement pour devenir nul à 2.10^{-5};

b) la croissance des tiges et des racines est inhibée pour les doses supérieures à 10^{-7}, l'effet étant particulièrement net à partir de 10^{-5}; il est aussi marqué pour les tiges que pour les racines.

9° *Effets du tri* (*para-amino-benzène-sulfamido-thiazol*) *aluminique ou 640. M.;* entre 10^{-7} et 6.10^{-4}:

a) le pourcentage de germinations est diminué, d'une façon irrégulière, entre 10^{-7} et 10^{-5}; il devient nul à 6.10^{-4}.

b) la croissance des racines et des tiges est accélérée entre 10^{-6} et 10^{-5}; inhibée pour les doses supérieures; enfin presque nulle pour 6.10^{-6}.

B. — Modifications morphologiques.

Sous l'influence des sulfamides nous avons observé:

1° *une hypertrophie des gemmules et des racines,* qui deviennent épaisses et courtes, leur diamètre pouvant atteindre 2 fois et demie le diamètre normal; cela se produit pour les concentrations moyennes qui inhibent la croissance (fig. 17);

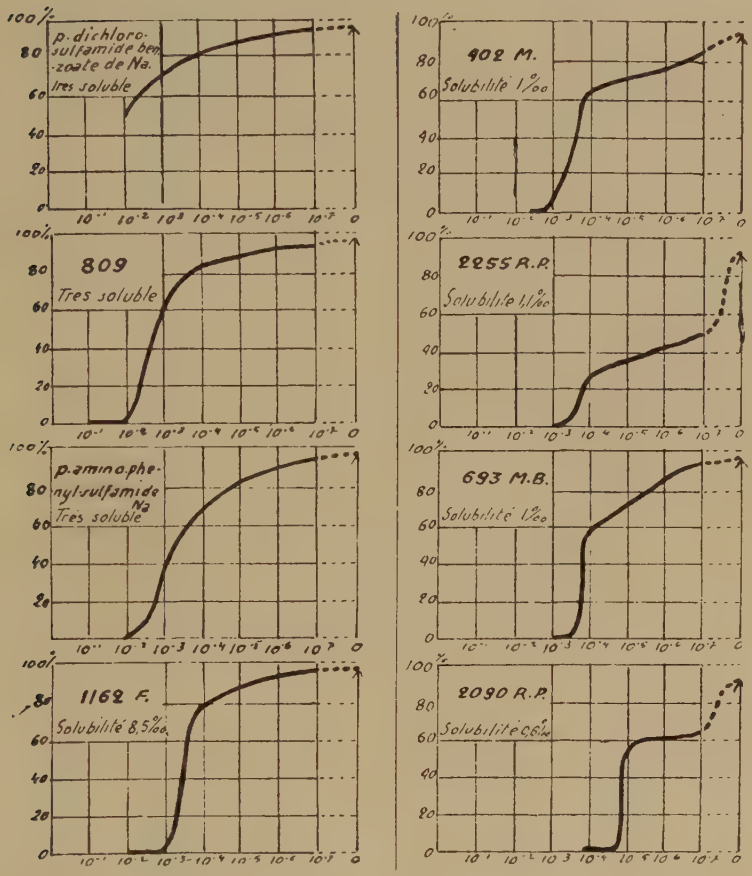


Figure 18. — Changements dans les pourcentages de germinations sous l'action des sulfamides: En abscisses les cologarithmes des concentrations. En ordonnées, les pourcentages des graines germées. La flèche située à droite indique le pourcentage des témoins. De bas en haut les sulfamides sont placées par ordre de solubilité croissante. Noter pour chacune: la plus petite dose toxique; la dose mortelle; l'étendue de la zone active. On voit que: 1° la toxicité varie en sens inverse de la solubilité; 2° la dose mortelle est toujours assez éloignée de la plus petite dose active, ce qui assure à chaque sulfamide une grande « maniabilité » (zone active étendue); 3° chez les sulfamides les plus toxiques la courbe devient cependant presque verticale au voisinage de la dose mortelle, ce qui correspond à une augmentation soudaine de la toxicité au-delà d'une certaine concentration.

2° *un brunissement des racines*, qui prennent une coloration rougeâtre cuivrée;

3° *l'apparition de très légères tuméfactions subterminales* sur les racines. Avec le 809 et le 402 M, entre 10^{-6} et 10^{-5}, le phénomène atteint même les proportions d'une véritable tubérisation, mais ce dernier cas est rare (fig. 17, en I, d, e, et en II).

4° *l'apparition de formes étiolées, avec tigelles arquées et atrophie très marquée des racines*, qui prennent l'aspect de petits moignons (fig. 17, en Ia et b).

C. — Modifications cyto-toxiques.

L'action des sulfamides s'est manifestée exclusivement sur les cellules indifférenciées. Nos constatations sont de trois ordres:

1° Les *fortes doses* ou les applications brutales produisent des lésions destructives très rapides, caractérisées par de la pycnose nucléaire et de la pycnolyse;

2° les *doses moyennes* produisent, entre la 24ème heure et le 5ème jour, des modifications cellulaires qui aboutissent à la disparition des caractères embryonnaires et s'accompagnent d'un pléimorphisme important. Les noyaux deviennent petits, hyperchromatiques, de forme allongée ou circulaire. En outre, certaines cellules deviennent géantes; leur taille atteint 4 à 5 fois le volume normal et leur forme est ovalaire ou arrondie;

3° Les *petites doses* produisent des modifications mitotiques uniquement quantitatives, caractérisées par une mito-inhibition qui varie selon la dose et le temps d'action. Ajoutons qu'aucune mitose ne nous est apparue perturbée ou modifiée du point de vue qualitatif. Ces faibles concentrations provoquent, en outre, pour une action prolongée, une sorte de différenciation cellulaire. Le tissu ainsi néoformé peut avoir une vie prolongée, ce qui distingue cette action des lésions préagoniques précédemment observées avec la colchicine, le cacodylate de soude, la trypaflavine, etc. Elle traduit plutôt une manifestation de résistance à l'intoxication et réalise une différenciation, ou pseudo-différenciation, toxique.

Enfin les petites doses déterminent une hypertrophie cellulaire, qui se manifeste par l'apparition des petites tuméfactions radiculaires que nous avons signalées.

VUE D'ENSEMBLE SUR L'ACTION DES SULFAMIDES

En résumé:

1° *La toxicité des sulfamides paraît d'autant plus grande que leur solubilité est moindre;* (Fig. 18).

2' D'après leurs effets physio-toxiques nous pouvons les diviser en trois groupes:

a) *celles qui ont un effet monophasique,* c'est-à-dire ne produisent que des effets inhibiteurs;

b) *celles qui ont un effet diphasique* c'est-à-dire que, selon leurs doses, elles stimulent ou inhibent;

c) enfin celles qui produisent des phénomènes de *tubérisation* sur les racines;

3° Enfin, du point de vue cyto-toxicologique, nous avons vu qu'elles produisent, suivant la dose: de la *mito-inhibition;* une *différenciation des cellules embryonnaires;* du *gigantisme cellulaire,* des *lésions de dégénérescence banale du type destructif* (pycnose, vacuolisation nucléaire, pycnolyse, etc....)

CHAPITRE 10 :

ACTION DES VITAMINES

I. — ACTION DE LA VITAMINE B_1

Nous nous sommes adressés en premier lieu, pour des raisons de technique expérimentale, aux vitamines hydrosolubles: B_1, C, K, PP.

L'action de la vitamine B_1 sur la croissance des enfants, des animaux et des plantes est une donnée déjà ancienne. Schopfer (133), en 1934, démontre que l'aneurine était un facteur de croissance indispensable aux Phycomyces. En 1936, Kogl et Haagen-Smit (83), puis, en 1937, Bonner (18), Robbins et Bartley (129) mirent en lumière son action stimulante sur la croissance des plantes supérieures. Depuis 1940 de nombreux travaux ont souligné sa double action, accélératrice ou inhibitrice, suivant la dose. Nous l'avons utilisée sous la forme « *d'aneurine cristallisée* », en solution aqueuse, à des concentrations comprises entre 10^{-7} et 10^{-3}.

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages de germinations.*

a) Le pourcentage des germinations ébauchées est peu modifié pour les concentrations comprises entre 10^{-7} et 10^{-2};

b) Le pourcentage des germinations avortées augmente progressivement pour les concentrations supérieures à 10^{-4}; il atteint 100% pour 2.10^{-3};

c) le pourcentage des graines mortes ne subit aucun changement;

d) le pourcentage de germinations complètes n'est pas modifié pour les concentrations inférieures à 10^{-4}; il est considérablement diminué au-dessus de cette dose et devient nul pour les solutions supérieures à 2.10^{-3};

2° *Action sur la croissance des plantules* (Pl. I, D).

On observe sur les gemmules et les racines, un effet inhibiteur pour toutes les concentrations supérieures à 10^{-4}; la croissance devient nulle à partir de 2.10^{-3}. On obtient un effet accélérateur léger entre 2.10^{-6} et 2.10^{-7}. (Voir les germoirs 8, 9, 10, planche I, D).

3° *Modifications morphologiques.*

Elles se traduisent, pour les doses inhibitrices, par un étiolement des tigelles et, pour les doses stimulantes, par l'apparition de plantules plus fortes. Pour les fortes concentrations, les graines se colorent en brun foncé et deviennent plus turgescentes.

B. — Effets cyto-toxiques.

Ceux-ci se caractérisent, au niveau des cellules méristématiques, par des phénomènes de mito-inhibition, de mito-clasie, de pycnose, s'accompagnant de tout le cortège des lésions destructives banales.

II. — ACTION DE LA VITAMINE C-

Nous avons utilisé des solutions aqueuses d'*acide ascorbique lévogyre* s'échelonnant entre 10^{-7} et 10^{-3}.

A. — Effets physio-toxiques.

1° *Action sur les pourcentages de germinations.*

a) Le pourcentage des germinations ébauchées est diminué pour les concentrations supérieures à 10^{-2};

b) le pourcentage des germinations avortées, est légèrement augmenté au-dessus de 10^{-2}; légèrement diminué au voisinage de 10^{-5};

c) le pourcentage des graines mortes est considérablement diminué au voisinage de 10^{-5};

La germinaison est retardée pour les fortes concentrations; accélérée pour les concentrations voisines de 10^{-5}.

2° *Action sur la croissance des plantules.*

Les effets sont identiques sur les tigelles et les racines; ils se manifestent par un effet inhibiteur très marqué pour les concentrations supérieures à 10^{-3}; la croissance est nulle au-dessus de 10^{-2}; d'autre part on note un effet accélérateur entre 2.10^{-4} et 10^{-6}.

3° *Modifications morphologiques.*

Aux concentrations inhibitrices les gemmules sont étiolées et on remarque un épaississement et un blanchissement des racines. Une ou deux fois, il nous a été donné d'observer des petites nodosités radiculaires. Celles-ci n'avaient pas le caractère des tuméfactions produites par la colchicine et le cacodylate de soude. Elles étaient dues simplement à un épaississement de l'écorce à la pointe de la racine.

Pour les doses stimulantes (au voisinage de 10^{-5}) les plantules sont plus vigoureuses et plus vertes que les témoins, bien que toutes soient dans des étuves obscures. Le verdissement des plantules traitées par la vitamine C contrastait avec la coloration jaunâtre acquise par les plantules dans toutes les autres expériences.

B. — Effets cyto-toxiques.

Il ne nous sont apparus nullement comme spécifiques. Aux fortes concentrations nous avons observé de la mito-inhibition, de la mitoclasie, de la pycnose nucléaire et des lésions dégénératives banales.

III. — ACTION DE LA VITAMINE K-

Nous avons utilisé des solutions aqueuses de vitamine K pure,[1] dont les concentrations s'échelonnent entre 10^{-7} et 10^{-3}.

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages des germinations.*

a) Le pourcentage des germinations ébauchées est diminué pour les concentrations supérieures à 10^{-4}; nullement modifié pour les doses inférieures;

b) le pourcentage des germinations avortées n'est pas modifié;

c) le pourcentage des graines tuées est considérablement augmenté pour les concentrations supérieures à 2.10^{-4};

d) le pourcentage de germinations complètes est diminué au-dessus de 10^{-4}; il est diminué des $\frac{3}{4}$ pour les concentrations voisines de 10^{-3};

2° *Action sur la croissance.*

On observe seulement un effet inhibiteur à partir des concentrations de 10^{-5} pour les tiges, et de 10^{-6} pour les racines. La croissance est pratiquement nulle au-dessus de 10^{-3}.

---

[1] Nous tenons à remercier les Laboratoires A. Bailly du stock de vitamines K qu'ils ont bien voulu mettre gracieusement à notre disposition.

3° *Modifications morphologiques.*

On observe un gonflement et un noircissement des graines, même pour des concentrations faibles; un épaississement des racines et enfin un étiolement des tigelles pour les doses inhibitrices.

B. — Effets cyto-toxiques.

Ils sont caractérisés, dans ce cas aussi, par des lésions banales se produisant pour les doses inhibitrices.

IV. — ACTION DE LA VITAMINE PP-

Nous avons utilisé l'amide nicotinique [1] en solutions aqueuses s'échelonnant de 10^{-7} à 10^{-2}.

A. — Effets physiotoxiques.

1° *Action sur les pourcentages des germinations.*

a) le pourcentage des germinations ébauchées n'est nullement modifié;

b) le pourcentage des germinations avortées est considérablement augmenté pour les concentrations supérieures à 2.10^{-3}; il atteint 100% à 10^{-3}.

c) les pourcentages des graines mortes et tuées ne sont pas modifiés.

d) le pourcentage des germinations complète est diminué pour toutes les doses supérieures à 10^{-4}; il devient nul à partir de 2.10^{-4}.

e) l'énergie germinative et la précocité ne sont pas modifiées pour les doses inférieures à 2.10^{-4}; mais elles sont retardées pour les doses supérieures.

2° *Action sur la croissance des plantules.*

Sur les tiges et racines on observe: un effet inhibiteur, pour les doses supérieures à 10^{-4} (et même 10^{-5} pour les racines) ; la croissance devient nulle à partir de 10^{-2}; on obtient un effet accélérateur entre 2.10^{-5} et 10^{-6}.

3° *Modifications morphologiques.*

Elles sont banales, se traduisant par l'apparition de plantules plus trapues et plus hautes pour les doses stimulantes, et de formes étiolées et incurvées, « arquées », pour les doses inhibitrices.

B. — Effets cyto-toxiques.

Ils se manifestent par des lésions banales de dégénérescence: mito-inhibition, mitoclasie, pycnose nucléaire, pycnolyse.

---

[1] Qui nous a été obligemment fournie par les Laboratoires Lematte et Boinot, à qui nous adressons nos vifs remerciements.

V. — AUTRES VITAMINES

Nous avons expérimenté aussi avec les vitamines A et E. Mais ces corps, qui sont liposolubles, nécessitent l'utilisation de pâtes comme milieu de culture. Ceci modifie les conditions expérimentales et nous empêche de pouvoir comparer ces résultats avec ceux de nos autres expériences. [1]

VI. — VUE D'ENSEMBLE SUR L'ACTION DES VITAMINES

Voici les conclusions que l'on peut dégager de notre étude comparative de quatre vitamines hydrosolubles:

1° — Par rapport à notre test leur classement, par ordre de toxicité croissante, est le suivant: vitamine PP, vitamine B_1, vitamine C, vitamine K.

2° — Certaines de ces vitamines se révèlent pour le moins aussi toxiques, sinon plus, que certains alcaloïdes.

3° — Les vitamines B_1, C et PP présentent chacune une action diphasique: accélératrice à petites doses, inhibitrice aux fortes doses.

4° — Enfin toutes ces vitamines ne produisent, du point de vue cytotoxique, que des lésions fondamentales sans caractère de spécificité; leur action est élective sur les cellules embryonnaires.

CHAPITRE 11

ACTION DE L'HYDRATE DE CHLORAL

L'étude de ce corps a été motivée par le rôle qu'il joue dans certains phénomènes de polyploïdie. Nous l'avons utilisé, en solution aqueuse, à des concentrations comprises entre 10^{-7} et 10^{-2}.

A. — Effets physiotoxiques.

Dans nos expériences, l'hydrate de chloral n'a pas modifié les pourcentages des germinations ébauchées et des graines mortes; par contre il a témoigné d'un pouvoir abortif considérable, même à faible dose. Ce pouvoir se manifeste déjà à 10^{-7} (30% d'avortements) puis il croît en même temps que la concentration s'élève; à partir de 10^{-2} toutes les germinations avortent.

Il provoque des phénomènes d'inhibition très nets sur la croissance: au-dessus de 10^{-5} pour les tiges et de 10^{-7} pour les racines.

[1] Ils feront l'objet d'un exposé ultérieur qui groupera: les vitamines liposolubles, la plupart des hormones, spécialement celles qui dérivent du cholestérol et divers corps carcinogénétiques.

Les modifications morphologiques sont marquées par une légère hypertrophie radiculaire, s'accompagnant d'un renflement discret de la région subterminale qui prend une coloration blanc laiteux.

B. — Effets cyto-toxiques.

Nous n'avons observé que des phénomènes de mito-inhibition et des lésions dégénératives banales; il ne nous a pas été possible de retrouver les phénomènes de polyploïdie, pourtant classiques.

CHAPITRE 12

ACTION DE DIVERS SELS

I. — ACTION DES SELS DE PLOMB

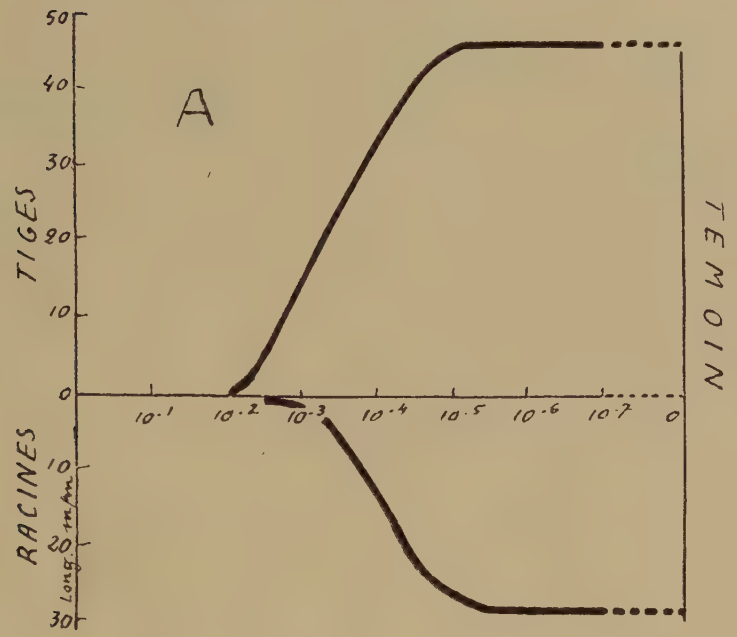
Nous avons utilisé l'acétate et le nitrate de plomb en solution aqueuse, à des concentrations s'échelonnant entre 10^{-7} et 10^{-2}. Nous avons observé:

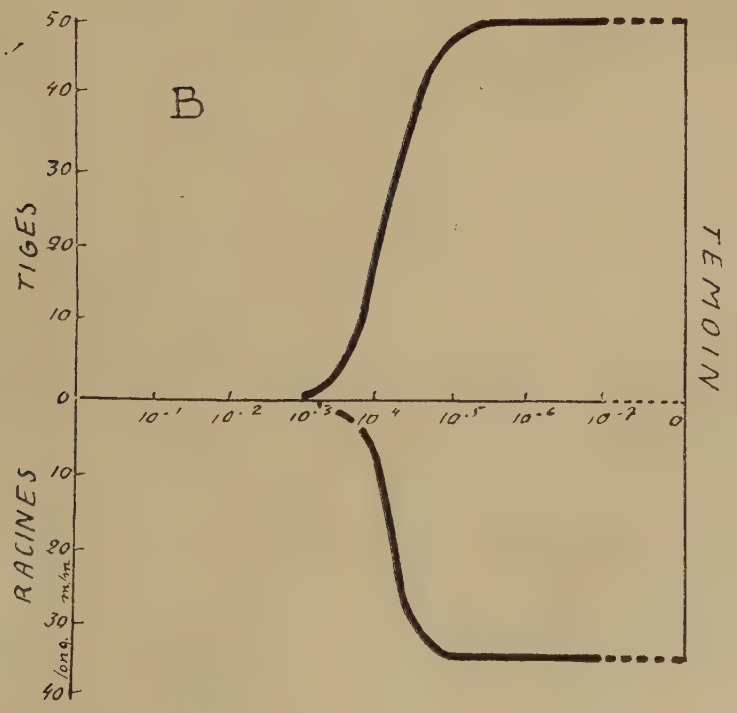
1° — que l'acétate de plomb ne modifie pas le pourcentage des germinations ébauchées, ceci même à des concentrations élevées, de l'ordre de 10^{-2}, tandis que le nitrate tue *toutes les graines* pour les concentrations égales ou supérieures à 10^{-3};

2° — que les effets inhibiteurs sur la croissance sont plus rapides et moins progressifs avec le nitrate qu'avec l'acétate: toute croissance est arrêtée à 10^{-3} pour le nitrate et à 10^{-2} pour l'acétate. Ajoutons que les plus petites doses inhibitrices sont, pour ces deux sels, voisines de 10^{-5} et que, dans les deux cas, les racines se sont révélées plus sensibles aux effets toxiques que les tiges.

3° — que, du point de vue cytotoxique, on ne retrouve que des lésions banales. En résumé l'acétate de plomb est beaucoup moins toxique que le nitrate. Il présente aussi une plus grande marge entre la dose active et la dose léthale.

Figure 19. — Modification de la croissance sous l'influence des sels de mercure. En abscisses: cologarithmes des concentrations. En ordonnées: longueur moyenne des racines et gemmules au 6e jour de la germination. A: nitrate mercureux; B: chlorure mercurique. Les plus petites doses actives sont sensiblement les mêmes dans les deux cas (vers 10^{-5}), mais la dose mortelle est dix fois moindre pour le sel mercureux (10^{-3}) que pour le sel mercurique (10^{-2}).


A
TIGES
RACINES
Long. m/m
50
40
30
20
10
0
10
20
30
10⁻¹
10⁻²
10⁻³
10⁻⁴
10⁻⁵
10⁻⁶
10⁻⁷
0
TEMOIN


B
TIGES
RACINES
long. m/m
50
40
30
20
10
0
10
20
30
40
10⁻¹
10⁻²
10⁻³
10⁻⁴
10⁻⁵
10⁻⁶
10⁻⁷
0
TEMOIN

II. — ACTION DES SELS DE MERCURE

Nous avons étudié comparativement les effets du chlorure mercurique et du nitrate mercureux. Leurs effets physiotoxiques se sont traduits uniquement par des effets inhibiteurs et leurs effets cytotoxiques par des lésions banales.

Le nitrate mercureux tue toutes les graines pour les concentrations égales à 10^{-2}, tandis que le chlorure mercurique produit déjà le même effet à la concentration de 10^{-3}. Ceci confirme le fait connu que les sels mercuriques ont une plus grande toxicité que les sels mercureux. Cependant nous avons observé que la plus petite dose active est la même pour les deux sels: 10^{-5} (fig. 19).

CHAPITRE 13

ACTION DU VENIN D'ABEILLE

I. — GÉNÉRALITÉS

En 1936 Lhermitte et Hascovec (99), étudiant l'action du venin d'Abeille sur le Lapin, ont obtenu des lésions du type dégénératif au niveau du système nerveux central et périphérique: caryolyse, tigrolyse, pycnose, etc. Dépassant cette notion de pouvoir lésionnel électif, Cornil, Poursines (28) et leurs élèves ont recherché l'action de ce venin sur le parenchyme hépatique du Rat et mis en lumière son *pouvoir caryoclasique.* (32ème Congrès des Anatomistes).

Langer s'est attaqué, dès 1897, à son étude chimique. Selon lui il contiendrait, outre des substances protéiques, des sels inorganiques de sodium et de calcium, de l'acide chlorhydrique, de l'acide phosphorique, des huiles volatiles et une base organique très toxique donnant les réactions générales des alcaloïdes. On a cru longtemps que le venin d'Abeilles contenait aussi de l'acide formique; mais les travaux de Theodor Merl ont démontré qu'il n'en contenait pas trace.

Pour Flury, ce venin serait composé de complexes colloïdaux associés à: du tryptophane, de l'acide palmitique, un autre acide gras non cristallisable, de la glycérine, de la choline, de l'acide phosphorique, et enfin une substance non azotée qui serait la substance active. Cette dernière, ayant des propriétés analogues à la sapotoxine, serait intermédiaire entre la crotalotoxine et l'ophiotoxine d'une part, et la cantharidine d'autre part.

D'après Porsin, les propriétés essentielles du venin d'Abeille ne sont pas dues aux protides, ni probablement même aux acides aminés qui pourraient prendre naissance à leurs dépens. Il a en effet décelé, dans sa composition, de grosses variations en substances protéiques, suivant les races d'Abeilles, leur nutrition, les conditions climatiques, sans observer de variations parallèles de ses effets. Il a constaté d'autre part, que la désalbumination partielle du venin, si elle n'est pas poussée trop loin, n'entraîne aucune altération de ses propriétés. Par contre sa désalbumination intégrale entraîne bien une telle altération, ce qui autorise à penser que certains protides servent tout au moins de support à une partie des substances actives. Langer a d'ailleurs démontré que l'on peut séparer les protides de la substance active, et que celle-ci, privée de son support, perd alors sa stabilité.

Parmi les substances actives de venin d'Abeille, on a pu distinguer:

1°) des substances vasodilatatrices; 2°) des substances toxiques.

1° — *Substances vasodilatatrices.*

a) *une substance vasodilatatrice* agit sur les capillaires, et, d'après Marcou et Derevici, ne serait autre que l'histamine. Porsin n'a pas pu mettre en évidence cet acide aminé, mais il pense que celui-ci peut se former au moment de l'introduction du venin, par suite de la destruction des globules rouges par l'hémolysine.

b) *Une autre substance vasodilatatrice possède une action générale.* Elle provoque notamment: une hypotension chez le chien; un arrêt du cœur en diastole chez la grenouille; une augmentation de volume et la contraction de l'utérus vierge chez le cobaye, etc. Ces constatations permettent de la rapprocher des composés de la choline, confirmant les résultats de Flury cités plus haut.

2° — *Substances toxiques.*

Outre les substances vasodilatatrices, le venin d'Abeille contient diverses substances toxiques, notamment:

a) *une hémolysine:* dès 1906, Morgenroth et Carpi avaient extrait de ce venin un « prolécithide », qui formait, avec la lécithine, un « toxolécithide » hémolytique. Comparant ce travail à ceux de Delezenne et de Fourneau sur le phosphatide hémolysant obtenu par l'action du venin d'Abeille sur le vitellus de l'œuf de poule et sur le sérum humain, il a conclu que le venin contient une hémolysine préformée. (v. R. Levy).

b) *Des substances toxiques,* de nature mal déterminée. A la suite des travaux de Lhermitte sur l'action neurotrope du venin d'Abeille, Porsin a voulu vérifier s'il s'agissait d'une toxine analogue à la toxine tétanique. Reprenant la technique de Takari et Wassermann, il a émulsionné de la matière cérébrale du lapin dans une solution venimeuse. Après un contact de 48 heures à 37° le liquide, retiré par centrifugation, s'est montré tout aussi toxique que la solution initiale; ce qui soulignait la différence entre la toxine du venin d'abeille et une toxine microbienne telle que la toxine tétanique. Ajoutons que Flury assignait à cette toxine des propriétés la plaçant entre les saponines et la crotalotoxine, opinion soutenue en partie par Starkenstein et Weden, qui retrouvent dans les propriétés du venin d'abeille celles des saponines.

Nous avons employé des solutions stabilisées de venin d'abeille dépourvu d'une grande partie de ses albumines étrangères et contenant seulement les protides servant de support aux substances actives. Les solutions-mères [1] étaient conservées en ampoules scellées et titrées en Unités Souris (U.S.). Les solutions tests étaient préparées à partir de ces solutions-mères, dans de l'eau distillée. Leurs concentrations étaient évaluées en Unité Souris pour cent centimètres cubes de solution; leur taux variant de 10^{-5} à 80.10^{-2}.

II. — CONSTATATIONS EXPÉRIMENTALES

A. — Effets physiotoxiques.

Nous avons été frappé par l'irrégularité des réponses que nous donnaient certaines concentrations qui, suivant les lots, restaient sans action ou faisaient avorter de nombreuses plantules. D'autres doses ont pu, par contre, donner chaque fois des réponses identiques. Nous ne ferons état que de ces effets constants. On remarque deux zones (fig. 20) pour lesquelles les concentrations se sont avérées particulièrement et régulièrement actives. Ce sont:

1° — *Les concentrations comprises* entre 2.10^{-3} et 5.10^{-2}, c'est-à-dire contenant de 0.2 à 5 Unités Souris de venin d'abeille pour 100 cc et que nous qualifions de: solutions de « *venin d'abeille faible* »;

2° — *Les concentrations comprises* entre 20.10^{-2} et 80.10^{-2}, c'est-à-dire contenant de 20 à 80 Unités Souris pour 100 cc, et que nous qualifions de: solutions de « *venin d'abeille fort* ».

---

[1] Elles nous ont été fournies par les Laboratoires Porsin, à qui nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements.

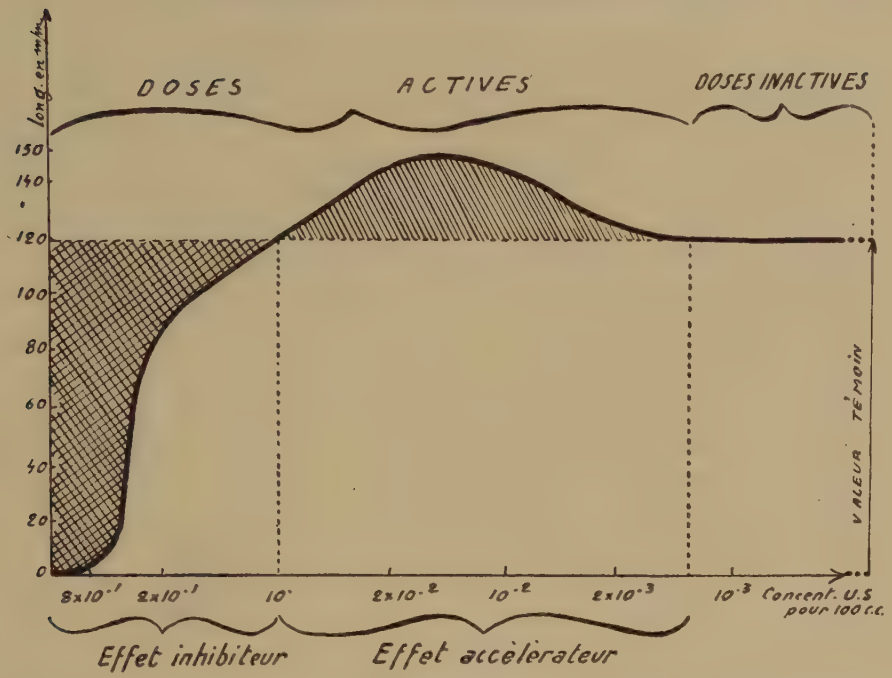


Figure 20. — Influence de venin d'Abeille sur la croissance. En abscisses: cologarithmes des concentrations en unités-souris par 100cc. En ordonnées: longueur moyenne des plantules, en millimètres, au 6e jour.

1° — *Action sur les pourcentages de germination.*

On voit par le Tableau VI [1] que le venin à faible concentration (4 U.S.%), augmente les pourcentages des graines « démar-

TABLEAU VI

Germoirs	POURCENTAGES DE			
	Graines démarrées	Germination avortées	Germinations complètes	Graines mortes et tuées
Témoins	82%	22%	58%	18%
V.A. faible à 4 U.S. %	92%	8%	84%	8%
V:A. fort à 20 U.S. %	54%	16%	38%	46%

[1] Nous avons à dessin employé un blé dont le pourcentage de germination était bas, pour pouvoir étudier les effets stimulants du venin.

rées » et des germinations complètes; par contre, à forte concentration (20 U.S.%), il les diminue considérablement. Dans ce dernier cas il modifie peu le pourcentage des germinations avortées, mais augmente beaucoup celui des graines tuées, ce qui met en relief sa grande toxicité même à l'égard des végétaux.

2° — *Action sur la croissance.* (Pl. I, E et Fig. 20).

A faible concentration (4 U.S.%) le venin accélère la croissance des gemmules (I et II, Pl. I, F) ; à forte concentration (20 U.S.%), il l'inhibe. (Fig. 20).

A faible concentration il stimule aussi la croissance des racines; à forte concentration, il l'inhibe dans les 9 premiers jours de la germination, puis la stimule ensuite.

Nous avons observé une précocité plus marquée dans l'appa rition de la première feuille pour les solutions faibles; un retard pour les solutions fortes. Aucune forme anormale n'a été observée; les diamètres des racines et des tiges n'ont pas été modifiés.

B. — Effets cyto-toxiques.

(Pl. V et Fig. 21).

1° — *Lésions produites par le venin d'Abeille fort (80 U.S.%).*

a) *Lésions nucléaires.*

Elles surviennent après de 20 à 4 heures d'immersion et présentent un maximum vers la 48ième heure.

a') *du point de vue statique,* on observe, au début, une légère hypertrophie nucléaire, puis des lésions de la chromatine, du type destructif, qui évoluent en trois étapes: (Fig. 21) :

1ère étape: la chromatine se condense irrégulièrement en un réseau dont les mailles sont lâches et fines au centre du noyau mais serrées et épaisses à la périphérie, (aspect « réticulaire »: Pl. V, A).

2ième étape: le processus s'accentue et la chromatine apparaît condensée et hypercolorable, sous la forme d'un anneau à bord irrégulier, d'épaisseur variable. Au sein du noyau se fait jour une grosse vésicule plus ou moins excentrée; ensemble qui réalise l'*aspect « vésiculaire »* (Pl. V, B et E).

3ième étape: à un stade d'intoxication plus avancé, le bord des noyaux devient irrégulier et anguleux. L'anneau de chromatine se déchire en fragments. Le noyau éclate en se vidant, comme une petite outre; c'est le *stade « d'éclatement des noyaux »* (Pl. V, C).

A côté de ces lésions nous avons observé aussi de la pycnose nucléaire et de la pycnolyse. (Pl. V F).

b) *du point de vue cinétique*: On observe un arrêt de l'activité mitotique, sans aucun blocage; les phases en cours poursuivent leur évolution mais certaines d'entre elles sont plus ou moins pycnotiques.

b) *Lésions du péricaryone.*

Le péricaryone apparaît moins étendu dans de nombreuses cellules, ce qui se traduit par une légère augmentation du rapport $\frac{N}{P}$; la réfringence du cytoplasme paraît plus élevée; un halo clair cerne les noyaux. (Pl. V, F).

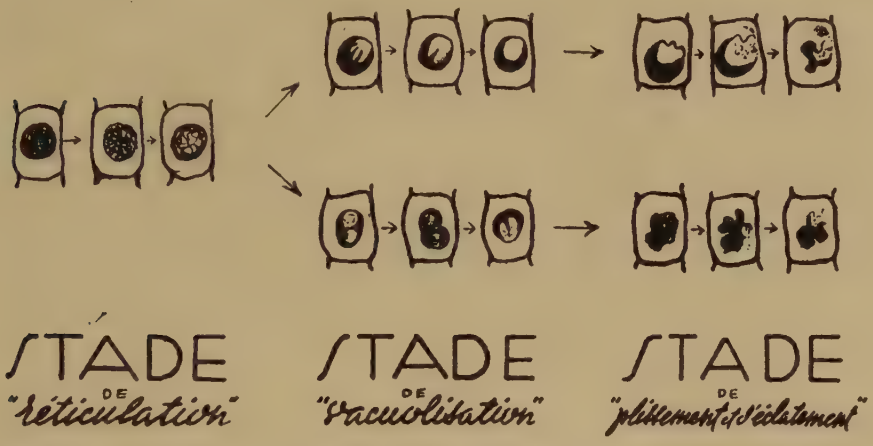


Figure 21. — Les principales étapes des lésions dégénératives du noyau provoquées par le venin d'Abeille.

2° — *Lésions produites par le venin d'Abeille faible* (*4 U.S.%*).

Elles sont beaucoup moins importantes et ne s'observent qu'à partir du 2ème ou 3ème jour qui suit l'immersion. Les seuls effets perceptibles sont des lésions nucléaires d'ordre statique et cinétique:

a) Les modifications statiques sont constituées par une légère réticulation de la chromatine des noyaux quiescents et un léger gonflement du noyau.

b) Les modifications cinétiques apparaissent après un séjour prolongé et comprennent de la pycnose nucléaire, — surtout visible sur les figures prémétaphasiques et que nous appelons pycnose antéquatoriale. On note, au début, une légère augmentation du

nombre des prophases et des métaphases, accroissement vraisemblablement apparent et dû à un allongement de la durée de ces phases. On retrouve de l'aberrance et surtout de l'attardement chromosomique (Pl. V, D).

De plus on remarque unt augmentation très nette du nombre des mitoses à axe dévié. Ces déviations se voient quelquefois à la métaphase, mais surtout aux anaphases et télophases. Alors que l'on n'en voit que deux ou trois par préparation chez les témoins, on peut en déceler, sous l'action du venin faible 10 et même 15 par préparation. L'angle de ces déviations est de l'ordre de 30° à 45° (Pl. V, D).

VUE D'ENSEMBLE SUR L'ACTION DU VENIN D'ABEILLE

Le venin d'Abeille apparaît comme un corps à action physiotoxique diphasique capable de produire, suivant la dose utilisée, des phénomènes d'excitation ou d'inhibition.

Les phénomènes cytotoxiques se traduisent: aux faibles doses par des déviations de l'axe des mitoses; aux doses plus fortes par de la mito-inhibition et par des lésions dégénératives qui évoluent en trois étapes: réticulaire, vésiculaire et d'éclatement.

De plus il semble y avoir, dans le venin d'Abeille, une substance spéciale capable, à faible dose, d'exalter les processus mitotiques. Certaines graines qui n'auraient pas normalement eu assez de vitalité pour germer, peuvent germer en présence de petites quantités de venin; d'autre part moins de plantules avortent.

CHAPITRE 14

ACTION DE LA PÉNICILLINE

I. — GÉNÉRALITÉS

La grande activité antimicrobienne de la pénicilline contraste avec son faible pouvoir toxique sur la cellule animale. Fleury et ses collaborateurs ont montré qu'avec une dilution de 1/500 les leucocytes ne subissent, *in vitro*, aucun dommage et qu'il est nécessaire d'utiliser des doses cinq fois plus fortes pour les tuer rapidement.

Nous avons utilisé des solutions de *pénicillate de soude* fraîchement préparées, dont les concentrations s'échelonnaient de zéro à 10.000 unités Oxford par cc.

A. — **Effets physiotoxiques.**

1° — *Action sur les pourcentages de germination.*

a) Le pourcentage des germinations ébauchées n'est pas influencé;

b) Le pourcentage des germinations avortées est considérablement augmenté dès les concentrations de 50 U. O. par cc; il est de 90% pour 10.000 U. O. par cc.

c) Le pourcentage des germinations complètes baisse d'abord rapidement, de 100% à 65%, pour les concentrations comprises entre 0 et 50 U.O. par cc.; puis progressivement, pour n'être plus qu'à 10% pour 10.000 U.O. par cc.

2° — *Action sur la croissance.*

On observe une inhibition très nette de la croissance des tiges et des racines pour toutes les doses supérieures à 1.000 U.O.; le phénomène étant plus précoce et plus accusé pour les racines que pour les tiges. La croissance est nulle pour les doses qui atteignent 10.000 U.O.

3° — *Modification morphologiques.*

On note un épaississement des racines, dont l'écorce durcit, en même temps qu'apparaît un léger renflement de leur partie subterminale. Celui-ci rappelle, mais à peine ébauchées, les tuméfactions radiculaires observées avec le cacodylate de soude, la trypaflavine et le chloral.

B. — **Effets cyto-toxiques.**

Nous avons constaté de la mito-inhibition, plus ou moins accusée suivant les doses, un polymorphisme et un pléimorphisme cellulaires et nucléaires, avec apparition de nombreuses cellules géantes. Nous n'avons pas observé de troubles qualitatifs de la caryocinèse.

CHAPITRE 15

ACTION DE LA TUBERCULINE

Nous n'exposerons ici que les premières observations, d'ordre uniquement qualitatif, que nous avons faites au sujet de la tuberculine, cette substance entrant dans le cadre de l'étude plus approfondie que nous poursuivons sur les toxines.

1° — *Du point de vue physiotoxique,* la tuberculine exerce:

a) une inhibition très nette de la germination;

b) une inhibition de la croissance des plantules;

c) des modifications morphologiques, se traduisant par une hypertrophie des gemmules, qui sont plus trapues et plus fortes, et par une hypertrophie très marquée des racines, qui deviennent cassantes et atteignent 2 à 3 fois leur volume normal. Leur écorce s'épaissit et se durcit.

2° — *Du point de vue cytotoxique,* on observe:

a) de la mito-inhibition sans altération mitotique;

b) du polymorphisme nucléaire et cellulaire;

c) une différenciation cellulaire très nette: les noyaux deviennent plus petits, le rapport $\frac{N}{P}$ s'abaisse, la chromatine devient plus dense; en un mot la zône méristématique perd ses caractères embryonnaires.

d) du gigantisme cellulaire: certaines cellules deviennent énorme et sont entourées de petites cellules à noyaux pycnotiques, réalisant le type de « figure en rosette ».

e) l'intégrité des cellules différenciées.

f) sous l'effet des fortes doses, l'apparition de lésions du type destructif, avec pycnose, vacuolisation et pycnolyse.

En résumé, les effets de la tuberculine se manifestent: 1°) par l'inhibition de la germination et de la croissance et par l'hypertrophie généralisée des embryons, cette dernière étant plus marquée au niveau des racines; 2°) du point de vue cytotoxique, par des phénomènes de vacuolisation, de différenciation, un polymorphisme et un gigantisme cellulaires; enfin, sous l'action des fortes doses, par des lésions destructives banales.

TROISIÈME PARTIE :

VUE D'ENSEMBLE SUR LES LÉSIONS

CHAPITRE 16

LES DIVERS TYPES DE LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

La notion qui se dégage avec le plus de force de l'ensemble de nos travaux est qu'il est possible d'identifier, sous l'influence des toxiques, deux grands groupes de lésions :

— d'une part des lésions que l'on rencontre avec tous les agents toxiques ; ce sont celles que nous qualifierons de *fondamentales ;*

— d'autre part les lésions que l'on rencontre seulement sous l'action de certains agents et que nous appellerons *sélectives* [1].

Les premières sont banales et toujours présentes ; les secondes sont plus rares et elles ne se rencontrent qu'avec certains agents toxiques. Le plan de cet exposé sera progressif, c'est-à-dire que l'on procèdera de la lésion la plus bénigne à la plus importante.

I. — LÉSIONS FONDAMENTALES

Ce sont des lésions diffuses, dégénératives, banales qui comprennent : les lésions du caryone et les lésions du péricaryone.

A. — Lésions fondamentales du caryone.

On les divise en lésions cinétiques et statiques, suivant qu'elles surviennent au cours des cinèses ou dans la période inter-phasique. Ce sont :

1° — *Lésions cinétiques.*

a) « *La mito-excitation* » [2], augmentation globale du nombre des cinèses, particulièrement visible par l'augmentation du nombre des prophases.

b) « *La mito-inhibition* », qui est le phénomène inverse, c'est-à-dire : une diminution du nombre des figures cinétiques à tous les stades.

---

[1] Nous les avions primitivement appelées : lésions spécifiques. Mais le fait qu'on les retrouve, même avec une intensité différente, sous l'effet de plusieurs toxiques, a démontré qu'elles étaient essentiellement des lésions de groupe. Elles sont constituées par l'ensemble des lésions essentielles que nous avons décrites au cours des chapitres précédents.

[2] A ne pas confondre avec les phénomènes consistant en un ralentissement d'une ou plusieurs phases et qui ont pour effet d'augmenter le nombre des figures mitotiques présentes dans une préparation.

c) La « *pycnose* », qui peut survenir à tous les stades de la division nucléaire, et qui est due à une condensation uniforme de la chromatine, qui devient hyper-colorable. (Pl. III A, et V F).

d) La « *pycnolyse* », pouvant survenir elle aussi à tous les stades de la division cellulaire; elle se manifeste par la dissolution des figures pycnotiques. Nous retrouverons naturellement aussi ces deux dernières déviations dans la catégorie suivante.

2° — *Lésions statiques.*

a) *Les modifications morphologiques,* portent sur: a') la taille des noyaux: le phénomène le plus fréquemment rencontré est l'*inégalité nucléaire*: de gros noyaux voisinent avec de très petits (Pl. IV G). On assiste aussi à une régression de la taille des noyaux, qui a pour effet d'abaisser le rapport $\frac{N}{P}$. C'est la *pseudo différenciation* cellulaire toxique (Pl. III A), qui se rencontre dans les intoxications prolongées.

b') *la forme* des noyaux: les noyaux des cellules méristématiques qui sont, chez les témoins, légèrement ovoïdes avec leur grand axe transversal, se trouvent modifiés sous l'influence des toxiques; on observe alors:

— *des noyaux ovoïdes* à grand axe longitudinal; ce sont les plus fréquents; leurs contour sont plus ou moins globuleux;

— *des noyaux en bâtonnets,* à chromatine hypercolorable et très dense, dont le grand axe est longitudinal (Pl. II, C) ;

— *des noyaux en trait d'union*: ils rappellent les précédents. mais ils sont plus courts et leurs extrémités sont souvent angulaires. (Pl. II, C et IV G).

— *les noyaux circulaires* [1], parfaitement arrondis et de petite taille, à bords nettement découpés et dont la chromatine est très dense (Pl. IV, F et V F).

c') *les contours* des noyaux, qui deviennent anguleux, étranglés ou polylobés; d'autres fois leurs bords se creusent de failles radiaires plus ou moins profondes et irrégulières. (Pl. III, D et IV, B).

f!) *la situation des noyaux* qui n'occupent plus le centre de la cellule mais se rapprochent des parois (excentration nucléaire. (Pl. IV. D).

---

[1] Cette modification est la plus banale; elle se rencontre dans toutes les intoxications prolongées, constituant une lésion dégénérative préagonique.

b) *Lésions dégénératives du type destructif.*

Ce sont des lésions dues à des processus de condensation, de changement de répartition et de destruction de la chromatine. On rencontre:

a') « *L'aspect réticulé* »: la chromatine se dispose en un réseau dont les mailles peuvent être épaisses ou minces, lâches ou serrées (Pl. V, A et H);

b') « *L'aspect poussiéreux* »: dû à une répartition hétérogène de la chromatine en une poussière à grains très fins. (Pl. III, I).

c') « *L'aspect granité ou tigroïde* »: réalisé par la condensation hétérogène de la chromatine en grains beaucoup plus gros que les précédents. (Pl. IV, I);

d') « *L'aspect grumeleux* »: dû à une répartition non homogène de la chromatine, qui apparaît « tomenteuse » et « croûtelleuse » et donne l'impression de grumeaux;

e') « *La vésiculation et la vacuolisation* »: dûes à l'apparition, dans le réseau chromatinien, de vésicules ou de vacuoles, uniques ou multiples, dont la taille et la situation sont variables. (Pl. II: D et G; III: B, H et I; V: B, C, D et E);

f') « *L'aspect spongieux* »: réalisé par une espèce de rétraction de la chromatine, qui se bosselle et se creuse de petits trous; ce qui donne au noyau l'allure d'une petite éponge plus ou moins exprimée. Ce phénomène s'observe surtout dans les intoxications brutales. (Pl. IV, G);

g') « *La pycnose* », déjà vue plus haut, donnant aux noyaux embryonnaires l'aspect de noyaux différenciées (pseudo-différenciation toxique);

h') « *La pycnolyse* », déjà vue également, processus lytique des noyaux pycnotiques. Tous se passe comme si le noyau se dissolvait dans le protoplasme. La cellule apparaît alors sans noyau, constituée par une substance claire, très fluide et réfringente;

i') « *Le caryorrhexis* », qui est un mode de destruction du noyau par fragmentation, suive de lyse secondaire. (Pl. IV, C);

B. — **Lésions fondamentales du péricaryone.**

Elles sont uniquement statiques et portent sur le protoplasma et la morphologie cellulaire:

1° — *Lésions du protoplasma.*

Bien que difficilement identifiables et moins visibles, on ne peut les dissocier des lésions nucléaires. Elles sont la règle; leur terme ultime est la *liquéfaction du protoplasma*, qui devient plus

réfringent et optiquement vide. On observe fréquemment l'apparition d'un halo clair qui cerne les noyaux pycnotiques. (Pl. V, F).

2° — *Troubles de la morphologie cellulaire.*

Ils se traduisent par des modifications des parois, par de l'inégalité et du polymorphisme cellulaires. Ces modifications suivent, à peu de chose près, les transformations morphologiques nucléaires que nous avons décrites. Les cellules deviennent d'abord ovalaires à grand axe longitudinal, puis sphériques; on assite à un abaissement corrélatif de la valeur du rapport $\frac{N}{P}$. On observe très souvent de l'ondulation des parois, résultant de troubles de turgescence. (Pl. IV, E et fig. 22).

II. — LÉSIONS SÉLECTIVES

Les caractères généraux de ces lésions sont qu'elles s'ajoutent aux lésions fondamentales et qu'elles ne se rencontrent qu'avec certains agents toxiques, pour des doses légères ou moyennes.

A. — Lésions sélectives du caryone.

1° — *Lésions cinétiques.*

a) *Modifications quantitatives.*

Elles se manifestent par l'augmentation numérique apparente d'une des phases et par la diminution corrélative des autres. Par exemple:

— l'augmentation apparente du nombre de prophases et la diminution des anaphases et des télophases, que l'on rencontre au cours de l'intoxication colchicinique; elles sont dûes simplement à l'augmentation de la durée de la prophase et de la métaphase;

— l'augmentation apparente du nombre des anaphases et des télophases dans l'intoxication par les rayons « X », due vraisemblablement aussi à l'allongement de la durée de ces phases.

b) *Modifications qualitatives.*

Ce sont:

a') « *La dispersion chromosomique* »: les chromosomes débordent des limites de leurs cheminements habituels et tendent à se disperser dans tout le cytoplasme (Pl. III: E, I et IV: F). Ce phénomène se rencontre sous l'effet des rayons « X », de la colchicine, de la trypaflavine.

b') « *L'aberrance chromosomique* »: caractérisée par le fait que certains chromosomes s'arrêtent au cours de leur migration, en position anormale. Certains peuvent même constituer un « *pont*

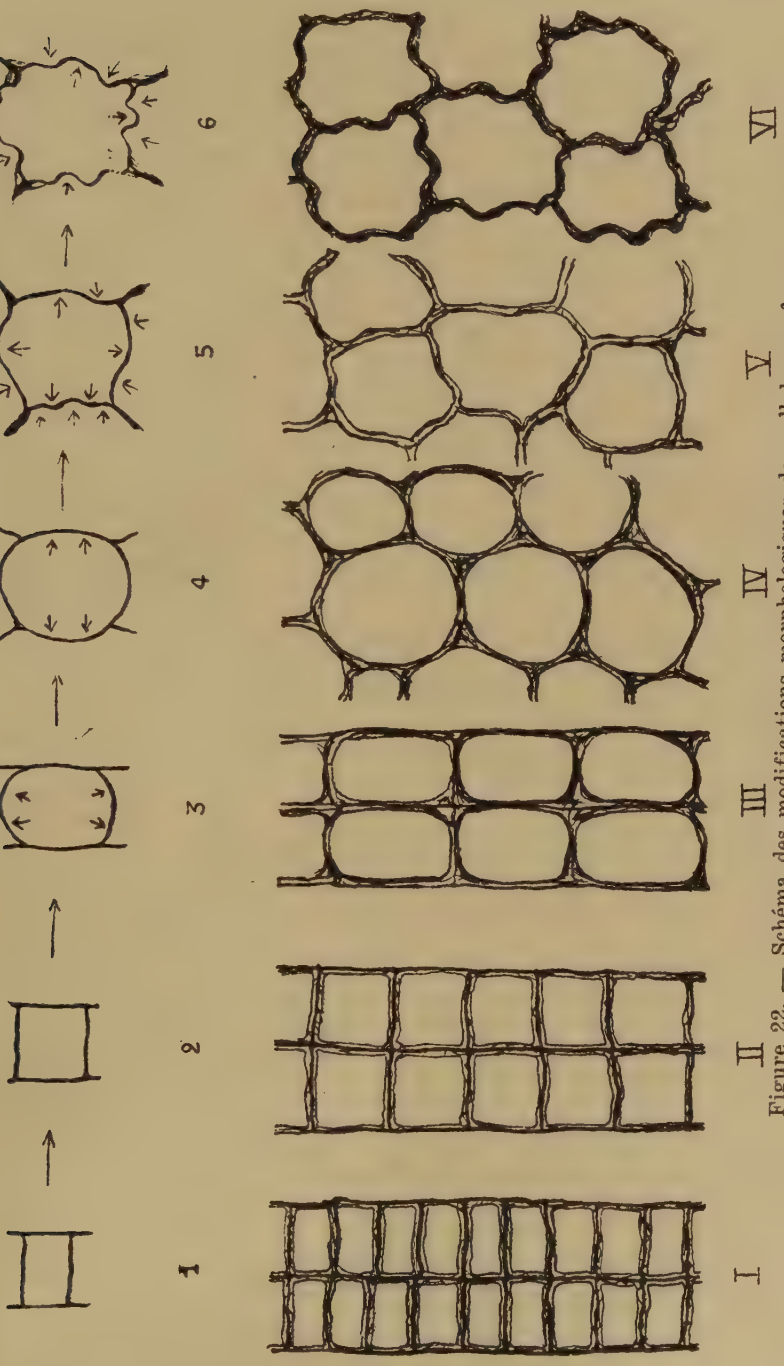


Figure 22. — Schéma des modifications morphologiques des cellules en fonction de la tubérisation subterminale des racines.

chromosomique » (Pl. II, G et V, D) qui relie les noyaux-fils, réalisant le type de mitose « Gummy », décrit par Patten et Wygoder. Nous avons retrouvé ce phénomène sous l'effet des rayons « X », de la colchicine et de l'indium. (Pl. II, F et IV, H).;

c') « *L'attardement chromosomique* »: caractérisé par un simple retard des chromosomes dans leurs cheminements. Cette anomalie se rencontre plus fréquemment que la précédente; nous l'avons observée sous l'effet des rayons X, de la colchicine et de l'Indium;

d') « *Les divisions directes* », par encochage ou clivage des noyaux (Pl. III, D et IV, B), ou par processus amitotiques dont nous avons notamment rencontré de magnifiques images dans l'intoxication par la colchicine et des images moins démonstratives sous l'effet des rayons « X ». Cette perturbation grave dans les processus de division de la cellule se manifeste: soit par des images d'amitose vraie; soit par des pseudo-amitoses, avec étranglement des noyaux en leur milieu, étirement, bivésiculation et (Pl. III: B, C, H, I).

e') La « déviation des plans de division cellulaire »[1]; d'un angle allant de 30° à 90°. Ce phénomène s'est rencontré électivement sous l'effet des rayons « X », de la colchicine et du venin d'Abeilles. (Tropocinèse), (Pl. III: E, F, H).

2° — *Lésions statiques.*

Elles comprennent:

a) *des modifications dans le groupement* des noyaux, qui apparaissent par exemple groupés par deux sous l'effet de certains toxiques, notamment de la colchicine et des rayons « X ».

b) Des lésions dégénératives particulières, caractérisées par un phénomène de vacuolisation rappelant le processus de « dégénérescence ballonnisante ». Elles se manifestent par l'apparition, dans le réseau chromatinien, d'une vésicule énorme qui coupe la presque totalité du caryone, réduisant la chromatine à un arc situé à un pôle du noyau. Nous n'avons observé ce processus que dans l'intoxication par le venin d'Abeilles. (Pl. V: C, D, E).

---

[1] Dans l'évaluation de cette lésion, il ne doit pas être tenu compte des déviations isolées, fréquentes chez les végétaux, mais seulement des déviations en nombre anormalement important.

B. — **Lésions sélectives du péricaryone.**

1° — *Lésions statiques.*

a) *Lésions cytoplasmiques.*

Ce sont:

a') *l'augmentation considérable de la turgescence,* avec l'augmentation de volume du protoplasma, qui devient parfaitement clair; ce qui a pour corollaire d'abaisser le rapport $\frac{N}{P}$ dont la valeur peut atteindre 1/8ème et même 1/10ème de la normale. Ce phénomène se rencontre, avec une intensité variable, dans les intoxications par les rayons X, la colchicine. le cacodylate de soude, la trypaflavine et certaines sulfamides.

b') *le phénomène de l'excrétion nucléaire,* que nous avons précédemment décrit comme inclusion protoplasmique en le rapprochant du phénomène de « *l'excrétion sphérulaire* » décrit par Dustin, Mayer et Heerswynghels. Nous l'avons rencontré dans les intoxications par les rayons X et le cacodylate de soude. (Pl. II, H et IV, D).

b) *Modifications morphologiques des parois cellulaires.*

Les cellules embryonnaires de cubiques deviennent sphériques, aboutissant à une véritable « différenciation préagonique »: Dans un premier temps la turgescence du protoplasma modifie l'aspect des membranes, qui *s'arquent* d'abord sur leurs faces polaires puis sur leurs faces latérales, donnant à la cellule un aspect ovalaire. Dans un second temps la cellule croît en largeur, alors qu'elle ne peut plus croître en longueur: ses parois, subissant des forces opposées, se plissent et ondulent [1] et l'on aboutit à la formation de cellules plus ou moins sphériques (Fig. 22). Cette modification constitue le support histopathologique du phénomène de tubérisation radiculaire subterminale, que nous avons observé constamment avec la colchicine, le cacodylate de soude, la trypaflavine et, irrégulièrement, avec les rayons X et certaines sulfamides (Pl. IV, E).

2° — *Troubles de la cytodiérèse.*

a) Retard ou absence de la fragmentogénèse. Ces lésions sont rares dans l'intoxication par les rayons X mais fréquentes dans l'intoxication par la colchicine. Leur conséquence est de faire apparaître des cellules à deux ou plusieurs noyaux (Pl. IV, A) ou encore, comme on le voit dans l'intoxication par les rayons X, des

---

[1] Ces ondulations peuvent être rangées parmi les symptômes de différenciation accélérée, car elle existent normalement chez l'adulte (H. Prat, 123).

mitoses multipolaires (à 4, 6 ou 8 pôles) (Pl. II, E). Parfois la figure se complique par l'apparition d'îlots de chromosomes aberrants.

b) *Déviation des cloisons* (de l'ordre de 30° à 45°). Ce phénomène, qui se rencontre, peu accusé, sous les effets de la colchicine, l'est davantage sous l'action des rayons X. La déviation alors peut atteindre 90° (divisions longitudinales. Fig. 6 B).

CHAPITRE 17

LES DIFFÉRENTES PHASES DES EFFETS TOXIQUES

Venant d'analyser les différents types de lésions cellulaires, si l'on envisage maintenant les réactions des cellules aux intoxications, on constate que les toxiques produisent trois ordres d'effets.

1° — « *des effets inhibiteurs* », qui se traduisent par un ralentissement ou un arrêt de la croissance. On les retrouve pour chaque corps, à des concentrations variables suivant le degré de toxicité;

2° — « *des effets stimulants* », fréquents mais non constants, qui se traduisent par une accélération de la croissance;

3° — « *enfin des effets dystrophiques* », beaucoup plus rares, se manifestant par des troubles de la morphogénèse (Tératologie toxique).

Ces effets représentent les grands modes de réaction de la cellule. Le premier est constant, les deux autres inconstants; ils peuvent coexister tous trois pour un même toxique.

Les effets stimulants et les effets inhibiteurs, bien qu'opposés dans leur action, sont la traduction d'une même cause: l'intoxication. Les premiers doivent être considérés comme la manifestation symptomatique d'une intoxication bénigne; les seconds, comme celle d'une intoxication grave. Ils relèvent l'un et l'autre d'un même mécanisme de pharmacodynamie cellulaire. Cette notion confirme, comme Sentein l'a souligné dans son récent travail (134), qu'il faut: « dissocier, dans l'action d'un toxique, son effet direct de l'effet indirect que produit la force de restauration dont l'organisme est dépositaire ».

Ces effets inhibiteurs et stimulants constituent donc les *phases* des intoxications. Leur connaissance permet de classer les toxiques en *monophasiques* et *diphasiques*, suivant qu'ils présentent seulement l'effet inhibiteur ou les deux réunis. Le *toxique monophasique* (Fig. 23 A et B) produit, pour toutes les concentra-

tions actives, seulement des effets inhibiteurs; le *toxique diphasique* (Fig. 23 C et D) produit, selon les concentrations, des effets stimulants ou des effets inhibiteurs.

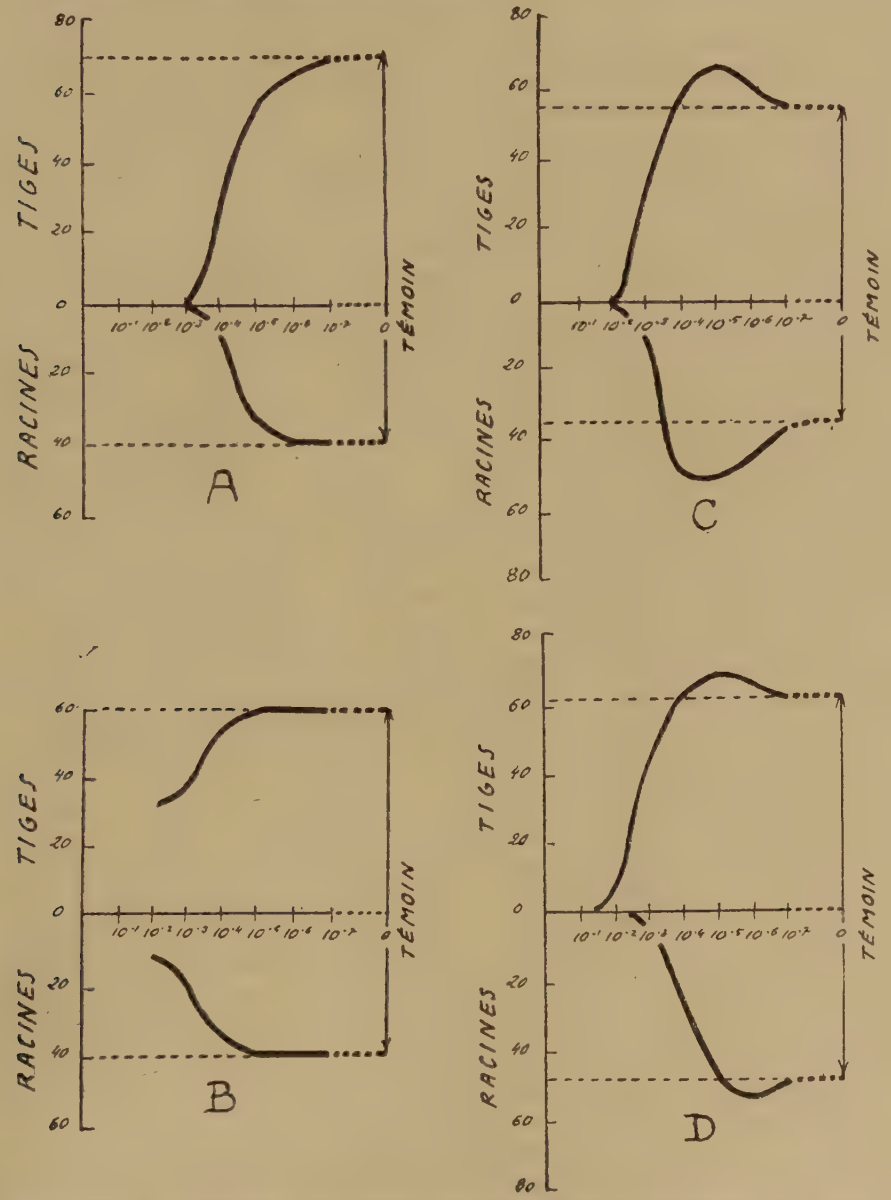


Figure 23. — Diagramme des croissances au 6e jour de la germination: A et B: toxiques monophasiques: A: la sulfamide: 402 M; B: l'atropine; C et D: toxiques diphasiques: C: la strychnine; D: la trypaflavine.

CHAPITRE 18

LA GRADATION TOXIQUE DE LA PLANTULE DE BLÉ [1]

Adoptant la conception de H. Prat (124) sur les gradients biologiques du végétal, il nous a paru indispensable de résumer ici les faits d'ordre expérimental qui découlent de nos observations. Certains d'entre eux, confirmant et approfondissant des notions déjà bien établies, apportent une contribution utile à l'étude de l'intoxication des végétaux.

Comme nous venons d'étudier les effets des toxiques sur la cellule, nous allons, dans ce chapître, considérer le problème sous une incidence différente en examinant l'*organisme végétal en face des divers agents toxiques*. Sous cet angle la question doit être envisagée à de multiples points de vue. L'ensemble des réactions observées représente la sommation de nombreux gradients élémentaires et constitue, selon la terminologie utilisée par Prat, la « *gradation toxique* » du végétal.

A. — Gradation de la résistance de l'organisme végétal aux agents toxiques.

Nous devons considérer en premier lieu comment varie d'un point à l'autre du végétal la sensibilité à l'influence des toxiques.

Cette gradation comprend une série de gradients élémentaires, parmi lesquels nous pouvons distinguer:

1° — *Le gradient anatomique de résistance de la plantule à l'action des toxiques.*

A ce point de vue on peut classer les organes, par ordre de résistance croissante, selon l'échelle suivante:

a) — les racines;
b) — les tiges;
c) — les feuilles.

Pour interpréter ces résultats il faut tenir compte de ce que le toxique est dans certaines expériences, en contact plus intime avec les racines, ce qui suffirait, semble-t-il, à expliquer l'échelonnement observé. Mais ce dernier a des causes plus profondes: en effet, lorsque nous avons affaire à un agent toxique qui agit en même temps sur toutes les parties de la plante, comme les ra-

[1] Nous employons le terme gradation au sens de la définition qu'en donne H. Prat dans son ouvrage sur « *les gradients histo-physiologiques et l'organogénèse végétale* » (126), c'est-à-dire qu'il désigne les variations complexes représentant la sommation des gradients toxiques élémentaires.

yons X, l'ordre demeure le même. Ceci montre qu'il s'agit bien d'une gradation de la résistance propre à la nature anatomique des parties du végétal et non d'un « artefact » dû au mode de pénétration du toxique.

2° — *Le gradient histologique de résistance aux toxiques.*

Ce deuxième gradient, nettement distinct du précédent est basé sur le fait que les divers tissus résistent différemment à l'action des toxiques. Pour la racine, en considérant les manifestations d'intoxications selon le gradient radial nous pouvons classer les tissus, par ordre de résistance croissante, selon l'échelle suivante:

a) méristémes;
b) assise pilifère;
c) parenchyme cortical;
d) parenchyme du cylindre central;
e) tissu conducteur (faisceaux libéro-ligneux);
f) cellules de la coiffe.

La zône méristématique apicale de la tige est aussi sensible que la zône méristématique radiculaire, bien qu'elle soit généralement la plus éloignée des toxiques. Ceci montre bien qu'il s'agit d'une sensibilité spécifique du tissu et non d'une question de proximité de l'agent en cause. Ceci montre aussi que gradient histologique et gradient anatomique de sensibilité sont deux choses distinctes. Cette question se relie à la suivante:

3° — *Le gradient mitotique de résistance aux toxiques.*

Les cellules, au cours de leur différenciation, n'ont pas une résistance immuable. Ce sont les cellules indifférenciées, c'est-à-dire les cellules à « *potentialités multiples* », qui sont les plus sensibles aux toxiques. Plus leur activité cinétique est grande plus les cellules sont vulnérables aux effets lésionnels.

Nous trouvons là des conditions identiques à celles qui régissent le gradient de sensibilité vis-à-vis de la chaleur (v. Prat, 123b). Par contre cette disposition est inverse de celle que l'on observe parfois dans la sensibilité aux parasites (v. Prat, 124).

C'est lorsqu'un tissu est fortement spécialisé, lorsqu'il est « sénile » c'est-à-dire différencié profondément et de façon irréversible, qu'il résiste, semble-t-il, le mieux à l'action des toxiques: par exemple, les cellules de la coiffe.

B. — **L'agression toxique contre l'organisme végétal: Modification des gradients sous l'influence de l'agent toxique.**

Connaissant maintenant l'existence de gradients de sensibilité au sein de la plante, nous devons considérer un autre fait non moins important: c'est que dès qu'elle intervient, l'agression toxique détermine des modifications profondes dans l'agencement des innombrables gradients histo-physiologiques de l'organisme végétal. (v. Prat, 124.) Tout le système d'équilibre constitué par ces gradients interdépendants se trouve perturbé et ceci d'autant plus profondément que la dose toxique est plus forte.

Nous pouvons encore distinguer dans cette perturbation des gradients:

— *des modifications fondamentales ou banales.*

— *des modifications sélectives,* que l'on ne peut pas appeler spécifiques parce qu'elles se retrouvent avec plusieurs toxiques différents, mais qui constituent, nous l'avons vu, des lésions de groupe.

1° — *Modifications fondamentales.*

Nous avons vu que tous les agents toxiques, pris à dose convenable, ont un effet inhibiteur et qu'en outre certains que nous avons appelés toxiques diphasiques peuvent avoir, pour des doses convenables, un effet stimulant. Les gradients physiologiques et physico-chimiques sont naturellement affectés par ces deux sortes d'action.

a) Les gradients mitotiques sont profondément modifiés. Ils sont déprimés pour toutes les doses inhibitrices. Par contre, pour les doses stimulantes de toxiques diphasiques, ils sont généralement exagérés, cette action portant électivement sur les méristèmes.

b) Les gradients d'élongation sont modifiés pour toutes les doses actives, généralement dans le sens de la dépression.

c) Les gradients de différenciation cellulaire sont très souvent transformés dans le sens d'une exagération de leur pente. Nous avons vu que beaucoup de toxiques ont pour effet de déterminer dans les méristèmes une différenciation accélérée, souvent de caractère pré-agonique;

d) Les gradients métaboliques sont modifiés pour toutes les doses actives, comme le montrent les transformations cytologiques que nous avons signalées, les changements dans le mode d'accumulation des matières de réserve, les altérations des gradients fonctionnels: respiration, etc.

2° — *Modifications sélectives.*

En dehors des actions générales que nous venons de rappeler, certains toxiques sont capables de modifier les gradients auxétiques et physiologiques en faisant apparaître des lésions caractéristiques.

C'est ainsi que l'on peut observer une exagération des gradients de croissance transversale: cette action peut être constante et porter sur toutes les cellules en état de croissance, ce qui est le cas de la colchicine et du cacodylate de soude, ou bien sur les méristèmes seulement, ce qui est le cas de la trypaflavine et du chloral. Enfin elle peut être inconstante, accidentelle, comme nous l'avons vu avec les rayons X et certaines sulfamides.

Une perturbation du gradient de succion peut être aussi observé, comme conséquence d'une modification profonde de la constitution du protoplasma. Ce trouble, est à l'origine de la turgescence exagérée des cellules des zônes méristématiques et il provoque, secondairement, les phénomènes décrits plus haut sous les noms « *d'arquage* » et « *d'ondulation* » des parois.

Ces modifications s'observent, par exemple, avec une intensité toute particulière dans le cas de la colchicine et, à des degrés moindres, dans ceux du cacodylate de soude, des rayons X et de la trypaflavine.

La perturbation des gradients anatomiques et morphologiques, dérive des modifications précédentes. Elle est particulièrement visible sous l'effet de la colchicine et du cacodylate de soude, qui en donnent les plus belles expressions. Elle se traduit macroscopiquement par la *tubérisation des régions terminales des tigelles et des régions subterminales radiculaires* qui n'est autre chose qu'un phénomène de « *tubérisation toxique préagonique* ». Ce phénomène diffère de la tubérisation réactionnelle des tissus malades, décrite par Noël Bernard chez les Orchidées, par le fait que les cellules sont rapidement vouées à la mort. Il s'en rapproche, par contre, beaucoup par les phénomènes de tropocinèse et par les modifications tout à fait analogues que l'on peut observer dans les gradients d'élongation, les gradients métaboliques (accumulation de substances de réserve) et les gradients histologiques.

CONCLUSION

La valeur du procédé physio-cyto-toxicologique que nous avons employé réside dans sa simplicité, sa rapidité, sa facilité relative de réalisation; dans la possibilité de modifier le protocole opératoire pour l'adapter à des techniques nouvelles. Il permet l'étude des agents toxiques sous toutes leurs formes, qu'ils soient liquides, solides, gazeux ou encore constitués par des agents physiques: rayons X, ultra-sons, etc. Il repose sur l'observation simultanée des *modifications physio-toxiques* et de leur *substratum histologique*. Nos observations ont permis de préciser la notion établie par Clark (25) sur la non-spécificité des lésions provoquées par les agents toxiques. En effet, s'il n'existe pas, à proprement parler, de lésions spécifiques pour un toxique déterminé et si certains agents, par exemple les rayons X, sont capables de produire toute la gamme des lésions observables, il n'en demeure pas moins que l'on peut distinguer deux grands groupes de lésions:

a) *des lésions fondamentales* constantes, que l'on retrouve avec tous les toxiques et dont les processus sont réversibles ou non suivant la dosè appliquée;

b) *des lésions sélectives*, caractérisées par une aptitude à la tubérisation, localisée ou généralisée. On ne retrouve ces lésions qu'avec certains toxiques, pour des doses franchement délimitées. Elles sont irréversibles et nous les avons qualifiées de *préagoniques*.

Cette notion de la dualité des lésions permet de diviser les agents toxiques en deux groupes, suivant qu'ils provoquent ou non des « *lésions sélectives* ». D'autre part, si on poursuit leur identification en les divisant en toxiques « monophasiques » et toxiques « diphasiques » (Fig. 23), il devient possible d'élaborer pour eux une classification nouvelle, valable à la fois pour les agents chimiques et physiques (tableau VII):

a) *Toxiques « fondamentaux » monophasiques*, c'est-à-dire qui ne produisent pas de lésions sélectives mais seulement des effets inhibiteurs;

b) *Toxiques « fondamentaux »* diphasiques, c'est-à-dire qui ne produisent pas de lésions sélectives, mais provoquent, selon leur dose, des effets accélérateurs et des effets inhibiteurs;

c) *Toxiques « sélectifs » monophasiques*, c'est-à-dire qui produisent des effets inhibiteurs s'accompagnant de modifications

morphologiques plus ou moins visibles pour des doses bien délimitées;

d) *Toxiques « sélectifs » diphasiques*, c'est-à-dire qui produisent, suivant les doses, des effets accélérateurs, des effets inhibiteurs et des modifications morphologiques plus moins accentuées.

TABLEAU VII

Tableau synoptique des effets des quatre grands groupes de toxiques.

GROUPES	EFFETS		
	Inhibiteurs	Stimulants	Dystrophiques
I. — Toxiques « *fondamentaux* » *monophasiques*	+	0	0
II. — Toxiques « *fondamentaux* » *diphasiques*	+	+	0
III. — Toxiques « *sélectifs* » *monophasiques*	+	0	+
IV — Toxiques « *sélectifs* » *diphasiques*	+	+	+

SUMMARY [1]

CYTO-TOXICOLOGICAL STUDY ON THE INFLUENCE OF PHYSICAL AND CHEMICAL AGENTS ON WHEAT SEEDLINGS

Dr. H. Ollivier has examined the action of physical agents: such as X Rays, Radium emanation, Ultra-Sounds; and of chemical ones: such as Alcaloïds, Saponins, Sulfamids, Vitamins, Arsenical compounds, Trypaflavin, Penicillin, Venoms, salts of Indium, of Lead, of Mercury, etc., on Wheat germinations.

The aim of the work was to investigate cellular alterations related with the Cancer problem. Plant cells were taken as reagent, offering greater experimental facilities than animal ones.

The research was conducted in two directions: physiological: recording the modifications of growth and morphogenesis; and

[1] Dont le texte est dû à l'obligeance de Monsieur le Professeur H. Prat, qui a bien voulu le rédiger.

cytological: detecting the alteration of the cell-structure provoked by toxic agents.

A systematic comparison between the results allowed the author to distinguish many categories of lesions: some of them are fondamental ones and are found in every cases of intoxication. In this category fall: mito-inhibition, pycnose, alterations in the shape of the nuclei, etc. Others are selective ones, being present only with determined toxic agents. In this category we found: chromosomial dispersion and aberrance; tropocinesis, nuclear vacuolation, nuclear excretion, etc. Lesions of the first class can be reversible or not according to the intensity of intoxication. Lesions of the second class are always irreversible and must be considered as "pre-agonic". (See Plates II, III, IV and V).

Regarding their mode of action, toxical agents can be divided in "monophasic" ones, producing only inhibitory effects, and "diphasic" ones, producing, at will, a stimulating or an inhibitory influence, according to the intensity of their action.

1° Among the monophasic foundamental toxics, can be noticed: Radium emanation; Salts of Lead and Mercury, Saponins, Penicillin, Tuberculin; some of the alcaloïds (Atropin, etc.) ; a part of the sulfamids (P. dichloro-sulfamide-benzoate of sodium; 237 M; 402 M; 2255 RP; 2090 RP).

2° Among the diphasic foundamental toxics are present: ultrasounds; the examined vitamins (B, C, K, PP) ; some of the alcaloïds (Strychnin, Nicotin) ; some of the sulfamids (809; 1162 F; 640 M; 693 MB).

3° Among the diphasic selective toxics, are pointed: X Rays; Colchicin, Trypaflavin, venom of the Honey Bee, Cacodylate of Sodium.

Inside the families of chemical compounds, comparisons of toxicity can be established:

a) The less the sulfamids are soluble in water, the more they are toxical.

b) The hydro-soluble vitamins, by order of increasing toxicity, are disposed as follows: PP, B, C, K.

c) Alcaloids exhibit the following order of toxicity in regard to the growth of Wheat seedlings: high toxicity; cafein, aconitine; mean toxicity: nicotin; moderate toxicity: atropin, quinin, strychnin.

As a contribution to the knowledge of plant organogenesis, the results of Dr. Ollivier are leading to two series of conclusions:

A) Amidst the tissues we recognize definite *gradients of sensibility* towards toxical agents:

1° Meristems are the most sensible of all tissues. The more a tissue is differenciated, the more is it resistant. This fact can be compared to the observations made on the influence of heat (123 bis) (longitudinal gradient of sensibility: 124).

2° In a given organ, the diverse tissues show unequal degrees of sensibility: for example, in a root the resistance is rising from the outer part towards the center (radial gradient of sensibility: 124).

3° The different organs of the plant are unequally sensible: the leaves offer the highest resistance, then the stems; the roots are the easiest to hurt.

Thus we find again in toxicology the great categories of gradients: anatomical and histological ones. They are bound, both to the general polarity of the plant and to the state of maturation of the tissues (124). Their summation constitutes the toxical gradation of the plant. We can notice that this gradation is about the same for all the physical and chemical agents. But, on the other hand, it is absolutely different of the gradation of sensibility in regard to *biotic* agents (124): for instance, the meristems, which resist strongly against the invasion of some parasitic organisms (fungi, bacteria, etc.) are the most vulnerable of the tissues in front of an aggression by chemical or physical agents. The mechanism of the resistance are, in fact, fundamentally different in each case.

B) From another point of view, the influence of every toxic agent provokes always a *deep perturbation of all the physiological and histological gradients of the plant:* auxetic gradients, gradients of cell-differenciation, metabolic gradients, hydric gradients, etc. Some of these modifications are usual, being given by all the agents. Other ones are selective, belonging only to some categories of toxics. Their result can be only negative, performing merely a deterioration of the organism. In other cases it can also be favourable: for minor doses of some toxics (the "diphasic" ones) it can provoke a stimulation of the growth or of the physiological functions. Finally some deep modifications of the morpho-

logy, such as tuberisations, can appear as a result of the perturbation of the gradients of growth and metabolism (with X rays, colchicin, cacodylate, trypaflavin, some sulfamids, etc. see fig. 4, 8, 12, 15 and 17).

Those results, obtained on plant material, constitute a valuable contribution to the knowledge of the toxicology of the cell and shall be compared with interest to the intoxications in animal and human tissues. — H. P.

BIBLIOGRAPHIE

1 — Alberti et Politzer, G. — Effets des rayons de Roentgen sur la division cellulaire. Arch. F. Mikr. Anat. U. Entw. Mech. C. 83-110, 1923.

2 — Alberti, W. et Politzer, G. — L'action des rayons de Roentgen sur la division cellulaire. 2° mémoire. — Arch. F. Mikro. Anat. U. Entw. Mech. CIII, 283-207; 27 Fig. 1924.

3 — Ancel et Lallemand. — Action élective de la trypaflavine sur l'ébauche amniotique. C. R. Sté de biologie T. CXXXVII Juin 1943. — p. 49-50.

4 — Ancel, P. et Wolff, E. — Sur la réalisation expérimentale des monstruosités. — C. R. Soc. Biol., CXII; 798, 1933.

5 — Babonneix, L. — La vitamine K. Gazette des hôpitaux. Octobre 1941, p. 843.

6 — Balansard, J. — Action d'une saponine de *Sapindus Mukurossi Gaert* sur la germination du blé. — C. R. Sté de chimie biologique T. XXIV N° 3. — Juillet-Septembre 1942.

7 — Balansard, J. et Bouvetier. — Recherches sur les saponines de « *Sapindus Mukurossi* » *Gaert* sur la germination. I. — Séparation de deux saponines. — C. R. Sté de Chimie Biologique T. XXIV N° 3. — Juillet-Septembre 1942.

8 — Balansard et Pelissier. — Action de la saponine du *Quillaya* sur la germination du blé. — C. R. Sté de Biologie T. CXXXVII. — 1943; p. 246.

9 — Balansard et Pelissier. — Action de la saponine du *Quillaya* sur le pouvoir absorbant des graines de *Pisum*. — C. R. Sté de Biologie T. CXXXII 1943, p. 460.

10 — Balansard et Pelissier. — Les saponines de *Quillaya* et de *Polygala*, agents de la prolifération cellulaire. — C. R. Sté de Biologie T. CXXXVII. — 1943, p. 523.

11 — Balansard et Pelissier. — Action des saponines sur l'édification du pigment chlorophyllien. — C. R. Sté de Biologie T. CXXXVII. — 1943, p. 763.

12 — Bisceglie, V. et Bucciardi, G. — Les modifications fonctionnelles et structurales des cultures du cœur embryonnaire de poulet soumises à l'action des substances radioactives. — Arch. F. Exper. Zellfors. VII; 444-483; 15 Fig. 1928-29.

13 — Blakeslee, A. F. — Quoted in year books. — Carnegie Institution of Washington, 1928-1932.

14 — Blakeslee, A. F. et Avery, A. G. — Methods of inducing doubling of chromosomes in plants. — Journ. of Heredity, t. XXVIII, pp. 395-411, 1937.

15 — Blakeslee, A. F., A. Dorothy Bergner, and A. G. Avery. — Compensating extrachromosomal types in *Datura* and their use as testers. Science 71: 516. 1930.

16 — Blakeslee, A. F., A. Dorothy Bergner, and A. G. Avery. — Methods of synthesizing pure-breeding types in Jimson weed, Datura stramonium. — Pro. Nation. Acad. Sci. 19: 115-122. 1933.

17 — Blakeslee, A. F., Sophia Satina, A. Dorothy Bergner, J. S. Potter and A. G. Avery. — From radium-trated pollen. Anat. Rec. 47; 383. 1930.

18 — Bonner, J. — Vitamine B_1 a growth factor for higher plants. — Science, 1937, 85, p. 183.

19 — Boulanger et Driessens. — Variations de l'activité peptidasique du tissu musculaire au cours de l'évolution des plaies soumises à la sulfamidothérapie. — C. R. Sté de Biologie. T. CXXXVIII. 1924, p. 691 et p. 917.

20 — Brachet, A. — L'œuf et les facteurs de l'ontogénèse. — Doin, Paris 1931.

21 — Brachet, J. — *Embryologie chimique.* — Masson et Co. Edit. Paris 1944.

22 — Canac. — Les Ultra-sons; au point de vue applications maritimes, chimiques, et biologiques. — Conférence. 65° Session de *L'Association Française pour l'avancement des sciences.* — *Nice* 1946.

23 — Canti, R. G. et Donalson, M. — The effect of gamma irradiation on cell division in tissue culture in vitro. — Proc. Roy. Soc., t. 102, p. 92, 1927; Proc. Roy. Soc. t. 105, p. 93, 1929.

24 — Chambers, R. — General cytology. — The University of Chicago Press. 1924.

25 — Clarck, A. S. — The mode of action of drugs on cells. — Ed. Arnold and Co. édit. London.

26 — Colwell, H. A., and S. Russ. — X-rays and living cells. 2nd. ed., 365 pp. G. Bell and Sons Ltd., London 1924.

27 — Cornil et Ollivier. — La cyto-toxicologie. 65° Congrès de l'*Association Française pour l'avancement des sciences.* — *Nice,* 1946.

28 — Cornil et Poursines. — Action caryoclasique du venin d'abeilles sur le parenchyme hépatique du rat. — C. R. Association des anatomistes 32° Réunion 1937.

29 — Cornil et Poursines. — Sur les anomalies mitotiques dans les cellules épithéliomateuses. La valeur et la signification de la désorientation axiale de la mitose. — Arch. de Médecine Générale et Coloniale. 1939 N° 4 p. 103-111.

30 — Cornil, Poursines et Ollivier. — Action du venin d'abeilles sur l'action germinative de « *Zea-Maïs* ». Sté de biologie de Marseille, Décembre 1943.

31 — Cornil, Poursines et Ollivier. — Modification de la structure des noyaux et des cinèses obtenues par le venin d'abeilles sur les cellules méristématiques de la racine de blé. — C. R. Sté de Biologie. T. CXXXVIII, p. 623-624.

32 — Cornil, Poursines et Ollivier. — Sur les variations pathologiques, selon la dose, de la structure et la division des noyaux au cours de l'intoxication colchicinique des cellules méristématiques de la racine de blé C. R. Sté de Biologie T. CXXXVIII. p. 642-643.

33 — Cornil, Poursines et Ollivier. — Action de la colchicine en solution aqueuse sur l'activité germinative des graines de blé. — Sté de Biologie de Marseille, Octobre-Novembre 1944.

34 — Cornil, Poursines, Ollivier et Nahmias. — Les effets perceptibles tardifs des rayons X sur la croissance des plantules de blé, leur substratum histologique. 65° Congrès de l'association Française pour l'avancement des Sciences. — Nice, 1946.

35 — Cornil, Poursines, Ollivier et Nahmias. — Effets perceptibles tardifs de rayons X sur la croissance des plantules de blé. — Sté de Biologie de Marseille, Juillet, 1946.

36 — Cornil, Poursines, Ollivier et Nahmias. — Substratum histologique des effets perceptibles tardifs des rayons X sur la croissance des racines de plantules de blé. — Sté de Biologie de Marseille, Juillet 1945.

37 — Guenot. — Les accidents locaux de la sulfamidothérapie des plaies. — Presse Médicale 19 Février 1944.

38 — Dalcq, A. — Les bases physiologiques de la fécondation et de la parthénogénèse. — Presse Univers., de France 1928.

39 — Dalcq, A. — L'œuf et son dynamisme organisateur. — Albin Michel, Paris 1941.

40 — Dixon, W. E. and Malden, W. — Colchicine with special reference to its mode of action and effet on bone marrow. — Journ. of Physiol., t. XXXVII, p. 50, 1908.

41 — Doljanski, L., Trillat, J. J. et Lecomte du Noüy. — L'action des rayons X sur les cultures de tissu in vitro. — C. R. Acad. Sc., CXC, p. 1147; mai 1930, CXCII, p. 304 Février 1931.

42 — Duggar. — Biological effects of radiations.

43 — Dustin, A. P. — A propos d'un travail de Watjen sur l'action de l'arsenic sur les organes lymphoïdes. — C. R. Sté de biologie. T. XCIII, p. 467, 1925.

44 — DUSTIN, A. P. — Le phénomène de l'excrétion sphérulaire dans l'intestin grêle de la souris au cours des premiers jours de la vie extra-utérine. — Arch. de Zool. Exp. et géné., 2° Vol., T. LXXV, p. 359, 1925.

45 — DUSTIN, A. P. — Les poisons caryoclasiques, moyens d'analyse cytophysiologique. Arch. d'Anat. Microsc. t. XXV, pp. 37-47, 1929.

46 — DUSTIN, A. P. et LEROY, M. — Etudes sur les propriétés caryoclasiques des toxines microbiennes: la toxine diphtérique. — Bull. Acad. Roy. de Médecine Belg., t. XI, pp. 100-116, 28 Février 1931.

47 — DUSTIN, A. P. — Nouvelles recherches sur l'action de la trypaflavine sur l'intestin grêle. C. R. Assoc. Anat., 27° réunion, Nancy, pp. 249-253, mars 1932.

48 — DUSTIN, A. P. — Action caryocinètique des composés arsenicaux sur les tumeurs greffées. C. R. Soc. Biol., t. CXIV, p. 195, 1933.

49 — DUSTIN, A. P. — La cytotoxicologie et ses applications récentes. Ann. Soc. Roy. Sc. Méd. et Nat. Bruxelles, p. 21, 1939.

50 — DUSTIN, A. P. LITS, F. J. et HAVAS, L. — Action de la colchicine sur les divisions cellulaires chez les végétaux. C. R. Assoc. Anat., 32° Réunion, Marseille, pp. 177-181, avril 1937.

51 — FABRE, G. — Effets de l'activation de l'atmosphère par l'émanation de radium sur la germination et la poussée de divers organismes végétaux. — Compt. Rend. Soc. Biol., (Paris) 70: 187-188. 1911. voir aussi Ibid. 70.: 419-420. 1911).

52 — FABRE, R. — Leçons de toxicologie. Actualités Scientifiques et industrielles. — Hermann et Co. 1943.

53 — GAGER, C. S. and A. F. BLAKESLEE. — Chromosome and gene mutations in *Datura* following exposure to radium rays. — Proc. Nation. Aca. Sci. 13: 75-79. 1927.

54 — GARRIGUES, *R.* — Action de la colchicine et du chloral sur les racines de *Vicia faba.* C. R. Acad. Sciences, t. CCVII, p. 461, 1939.

55 — GAUTHERET, R. J. — Manuel technique de culture des tissus végétaux. Masson et Co. 1942.

56 — GAVAUDAN, P. — Sur les tissus à constitution mixte diploïde et polyploïde développés chez les végétaux par action de la colchicine. C. R. Soc. Biol., t. CXXVIII, p. 717, 1938.

57 — GAVAUDAN, P. — La pathologie expérimentale de la caryocinèse et de la cytodièrèse. Bulletin du Muséum d'Histoire Naturelle. Marseille No 1. Janvier 1941.

58 — GAVAUDAN, P. et N. — Modifications numériques et morphologiques des chromosomes induites chez les végétaux par l'action de la colchicine. C. R. Soc. Biol., t. CXXVII, p. 985, 1937.

59 — GAVAUDAN, P. et N. — Mécanisme d'action de la colchicine sur la caryocinèse des végétaux. C. R. Sté de Biologie. 1938 T. CXXVIII, p. 714.

60 — GAVAUDAN, P. et N. — Tuméfaction des racines par les substances modificatrices de la caryocinèse. C. R. Soc. Biol., t. CXXXI, p. 168, 1939.

61 — GAVAUDAN, P., GAVAUDAN, N., POMRIASKINSKY KOBOZIEFF. — Sur l'influence de la colchicine sur la caryocinèse dans les méristèmes radiculaires d'*Allium Cepa*. C. R. Sté de Biol. 1937. — T. CXXV, p. 705.

62 — GAVAUDAN, P., et KOBOZIEFF. — Action de la colchicine sur la caryocinèse et la cytodièrèse des Chlamydomonadinées. C. R. Sté de Biol. 1938. — T. CXXVII p. 790.

63 — GILLES, ED. — Effets des rayons ultra-violets sur les végétaux supérieurs. Thèse Sciences Lyon 1939. Ext. in Revue Générale de Bot. T. LI. 1939.

64 — GIROUD et LEBLOND. — Cytologie de la Vitamine C. Jour. des Sc. Méd., 1934.

65 — GLOCKER, R. — L'action des rayons de Roentgen sur la cellule au point de vue physique. Strahlenthérapie Bd. XXXIII; Hft. 2: 1929, p. 199-205.

66 — GLOCKER, R., LANGENDORFF und REUSS, A. — Ueber die Wirkung von Röentgenstrahlen verschiedener Wellenlängen auf biologische Objekte. Strahlentherapie, XLVI, p. 517, 1933.

67. — GOODSPEED, T. H. — Effects of X-rays and radium on species of the genus *Nicotiana*. Jour. Hered. 20: 234-259. 1929.

68 — GRYNFELT, E. — Les constituants morphologiques de la cellule dans le cancer. Biologie Médicale. T. XXV No 7 et 8. 1935.

69 — GUILLEMINOT, H. — Mesure de la quantité de rayonnement (Préliminaire à l'étude de l'action des radiations sur la germination des plantes.) Assc. Française A. Sci. 1907: 389. 1907 (See Also Ibid. 1907: 390. 1907.)

70 — GUILLEMINOT, H. — Persistance de l'action des rayons X et des rayons du radium sur la graine à l'état de vie latente. Compt. Rend. Soc. Biol. (Paris) 68: 309, 1910.

71 — GUILLEMINOT, H. — Electrologie et Radiologie, Masson et Cie, édit., Paris.

72 — GUILLERMOND. — Traité de Cytologie Végétale. — 1933.

73 — GUINOCHET, M. — Observations et reflexions sur l'action de la colchicine sur les cellules végétales. Bull. d'Histologie appliquée, t. XVIII. No 8, Sept-Oct. 1941; C. R. Acad. Sciences, t. CCX, p. 579, 1940.

74 — HAZARD. — L'acide para-aminobenzoïque antagoniste de l'action inhibitrice du para-aminophenylsulfamide (1162F.) sur la germination et le développement de la graine de lin. C. R. Sté de Biologie. T. CXXXVIII. — 1944, p. 972.

75 — HERTWIG, G. — La trypaflavine comme succédané du radium pour l'obtention de larves de grenouilles à noyaux haploïdes. Verh. Anat. Ges. Vers. 223-227: 1924.

76 — HOLWECK, P., LACASSAGNE, A. — Action sur les levures des rayons X mous (K du fer) C. R. Soc. Biol., CIII: 60. 1930.

77 — Holweck, P., Lacassagne, A. — Sur le mécanisme de l'action cyto-caustique des radiations. C. R. Soc. Biol., CIII, p. 766, 1930.

78 — Holweck et Lacassagne. — Essai d'interprétation quantitative des diverses lésions produites dans les cellules par les radiations. C. R. Soc. Biol., CVII, p. 814, 1931.

79 — Jahuel, F. — « Des propriétés chimiothérapeutiques de l'indium dans la syphilis expérimentale et les maladies à trypanosomes ». Zeits-Chrfür immunitäts Forschung, 1940, 98, 112 - 124.

80 — Jüngling, H. et Langendorff. — L'action des différentes doses de rayons Roentgen sur la division nucléaire chez *Vicia faba equina*. Strahlenthérapie Bd. XXXVIII: Hft I. 1930, p. 1-10.

81 — Koernicke, M. — Nouvelles recherches sur l'effet des rayons de Roentgen et des radiations du radium sur les plantes. Ber. der. deutsch. Bot. ges. XXIII: 324-333, 1905.

82 — Koernicke, M. — Ueber die Wirkung von Roentgen und Radium-strahlen auf pflanzliche Gewebe und Zellen. Ber. Deut. Botan. Ges. 23: 404-415. 1905.

83 — Kögl, F. et Haagen-Smit, A. — Biotin und Aneurin als Phytormone. — Zschr. Physiol., Chem. 1936-243-209.

84 — Lacassagne et Gricouroff. — Action des radiations sur les tissus. — Masson 1941.

85 — Lacassagne, A. et Monod, O. — Les caryocinèses atypiques provoquées dans les cellules cancéreuses par les rayons X et Y et leur rôle dans la régression des tumeurs malignes irradiées. Arch. Franç. de path. Géné. et expérimentale et d'anat. Pathol. I; fasc. I: 1923.

86 — Lamarque, P., Betoullières, P., Reboul, J., Debains, E. et Lorimy, P. — Les bases physiques et biologiques de la Roentgenthérapie. Masson et Co. — 1942.

87 — Langendorff, H., et M. — Sur l'action biologique de très fortes doses de rayonnement de Roentgen. — Strahlenthérapie, Bd. XLVII; hft. 4: 1933, p. 723-726.

88 — Langeron. — Précis de Microscopie. — Masson et Co. Paris 1942.

89 — Langlade, P. — Etude du venin d'abeilles, ses applications thérapeutiques. Thèse Médecine de Marseille 1936; imp. Ged.

90 — Latil, Léo. — Modifications de l'hypophyse après injection sous-cutanée du venin d'abeilles chez le rat et le cobaye. Thèse Marseille 1939.

91 — Lavedan, J. — L'action des radiations sur la cellule normale. Edit. Gauthier-Villars. — Paris 1945.

92 — Lawrence, E. O. — The biological, action of Neutron rays. Radiology, 29, p. 313, sept. 1937.

93 — Lea, D. F. — Actions of radiations on living cells. D. 9, XII, 402. — 21/Camb. U. P. — Ed. Smith et Son, London.

94 — Lebeau et Courtois. — Traité de Pharmacie Chimique. — Masson et Co. 1938.

95 — LEVADITI, BARDET, TCHAHERIAN et VAISMAN. — C. R. Académie des Sciences du 18 janvier 1932.

96 — LEVINE, M. — Action des rayons X sur les souris blanches et leur progéniture. Amér. Journ. of. Roentgenol. and Rad. Thér. XVII; No 5. mai 1927, P. 546.

97 — LEVINE, W., T. — Action des rayons X sur les gonades de tétards d'amphibiens. Journ. exp. Zool. LXII, 409-432: 1932.

98 — LEVINE, W. T., and WITSCHI, E. — Réactions endocriniennes de rats femelles après irradiation des ovaires par les rayons X. Proc. soc. exp. Biol., a Med. XXX: 1152. — 1933.

99 — LHERMITTE, J. et HASCOVEC. — Recherches expérimentales sur le lapin par injection d'extraits de venin d'abeilles. — Revue Neurologique T. LXV No 1, Janvier 1936.

100 — LITZ. — Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. C. R. Soc. Biol. 1934. T. CXV, p. 1421.

101 — LUDFORD, R. J. — The action of toxic substances upon the division of normal and malignant cells in vitro and in vivo. Arch. F. Exper. Zellf., t. XVIII, p. 411, 1936.

102 — MANGENOT. — Effets de la colchicine sur la mitose dans les racines « d'*Allium Cepa* et d'*hyacinthus orientalis* ». C. R. Sté de Biol., 1938, T. CXXVIII, p. 501.

103 — MANGENOT, G. — Hypertrophie des racines produite par la colchicine chez quelques plantes. C. R. Soc. Biol., T. CXXVIII, p. 565, 1938.

104 — MANGENOT, G. — Action de la colchicine sur les cellules végétales. C. R. Soc. Biol., (Acad. Sciences, t. CCVIII, p. 222, 1939.

105 — MANGENOT, G. et Mlle CARPENTIER, S. — Sur les modifications structurales provoquées dans les racines de pois par le paraaminophénylsulfamide et l'acide paraaminobenzoïque. C. R. Soc. Biol., t. CXXXV, No 213 et 14, pp. 1152-1154, 1941.

106 — MANGENOT, G. — Recherches sur l'action des substances mitoclasiques. —Action de la colchicine sur les racines d'*Allium Cepa*. Actualité Scientifiques. — Hermann et Co. No 915.

107 — MARINESCO, N. — Les Ultra-sons en métallurgie. — Chimie et Industrie Vol. 55, No 3, Mars 46, p. 180-191.

108 — MARTIN, R., NITTI, F., SUREAU, B., BERROD, J. — La pénicilline. — Editions Médicales Flammarion. 1945.

109 — MERLAND, R. — L'indium, contribution à son étude chimique et toxicologique. Thèse de Doctorat Etat Pharmacie, Marseille, 1944.

110 — MOREL, M. — L'acide nicotinique facteur de croissance pour « *proteus vulgaris* ». Monographie de l'Inst. Pasteur 1944. — Masson et Co.

111 — MOTTRAM, J. C. — The survivance curves of cells under radiation, The journ. of cancer Research., XL, p. 130, 1930.

112 — MOTTRAM, J. C. — Inclusions chromatiques du cytoplasme cellulaire après action des rayons gamma et modifications du nucléole. Journ. Royal microsc. Soc. LIII; 28-34, 5 Fig.; I Tabl. 1933.

113 — MOTTRAM. — British Journal of Experim. Path., T. XV, pp. 71-73, 1934.

114 — NADSON, G. — Sur l'accélération du temps de la vie et le vieillissement prématuré chez les organismes inférieurs sous l'influence des rayons X et du Radium. C. R. Soc. Biol., XCIII, 1585. 1925.

115 — NADSON, G. et JOLKEWITCH, A. — L'action combinée du radium et des agents chimiques sur les végétaux. Annales de Roentgenologie de Radiologie II, 11-39; 1926.

116 — NEMEC, B. — Ueber der Einwirkung des chloralhydrat auf die Kern und Zellteilung. Jahr büch f. Wiss. Bot. T. XXXXIX, pp. 645-730, 1904.

117 — OETTINGEN, W. F. — « Note sur la toxicologie et pharmacologie de l'indium » — Proc. Exp. Biol., Méd. Tome 29. p. 1188-1193.

118 — OLLIVIER, H. — La vitamine C, sa détection histochimique au niveau du système nerveux. Thèse de Médecine, Marseille 1939, édit. Sémaphore.

119 — PACKARD, C. — Difference in the action of radium on green plants in the presence and absence of ligt. Journ. Gen. Physiol., I: 37-38. 1918.

120 — PACKARD, C. — The measurement of quantitative biological effects of X rays, The Am. Journ. of Cancer Res., X, p. 319, octobre 1926.

121 — PACKARD, C. — A biological measure of X ray dosage, Jour. of cancer research., XI, p. 282, 1927.

122 — PATTEN, R., and WYGODER, S. B. — Modifications cytologiques observables dans les sommets irradiés de racines de haricots. Quart. Journ. Microsc., sci. LXXIII, 633-650; 3 pl. 1930.

123 — PRAT, H. — L'épiderme des graminées. Etude anatomique et systématique. Thèse Sciences. Paris 1931. Ann. Sc. Nat. Bot. 10e S., t. 14, p. 117, 1932.

123bis — PRAT, H. — Remarques sur le gradient de résistance à la chaleur manifesté par les germes de pommes de terre. C. R. Soc. Biol., t. 138, p. 513, 1944.

124 — PRAT, H. — Les gradients histo-physiologiques et l'organogénèse végétale. Contribution No 58 de l'Inst. Bot. de l'U. de Montréal, 1945, Revue Canad. de Biologie, vol. 4, p. 563, 1945.

125 — POLITZER, G. — Pathologie der mitose. Protoplasma monographien, t. VII, Gebs Borntraeger, Berlin 1934. — Zeits. f. Zellf. und mikr., Anat., t. XIII 1931. — Vehr d. zool. Path. Gesellsch., in Wien, 1924-1925.

126 — POLONOVSKI, M. et LESPAGNOL, A. — Eléments de chimie organique biologique. — Masson et Co., Paris, 1934.

127 — REGAUD, C., et BLANC, J. 1.6. — Action tératogène des rayons X sur les cellules seminales. C. R. Soc. Biol., 61; p. 390, 1906.

128 — REGAUD, A., et LACASSAGNE, A. — La caryocinèse est un moment de moindre résistance de la cellulle aux radiations. C. R. Soc. Biol., XCII; 123, 1925.

129 — Robbins, W. et Barley, M. — Vitamine B_1 and the growth of excised tomato roots. Science. 1937. — 85, p. 246.

130 — Roussy, G. et Mosinger, M. — Traité de Neuro-endocrinologie. — Masson and Co., Edit., Paris, 1945.

131 — Rudeau, A. — Action antagoniste de la vitamine H_1 et des sulfamides sur les tissus. A. Médico-psychologiques. 1944, T. 11, p. 330.

132 — Sagols, L. — Action des radiations sur la division cellulaire et les mutations. Thèse Médecine-Montpellier: 1935, No 69.

133 — Sannié et Verne. — Etude de l'action toxique des cations sur les cellules de divers organes cultivés in vitro. Bull. Soc. Chim. Biol., t. XV, 1933, p. 1026.

134 — Sentein, P. — L'Action des toxiques sur la cellule en division. Thèse de Médecine. — Montpellier, 1941.

135 — Sentein, P. — Action du chloral sur les divisions cellulaires chez les larves de « *Bufo vulgaris Laur* ». Montpellier Médical, Mai-Juin 1943. — T. XXI-XXII, p. 232-233.

136 — Sentein. — Les différences de sensibilité des organes aux phénomènes histochimiques; analyse de la mito inhibition. Montpellier Médical. — Mai-Juin 1945.

137 — Schottlander. — Arch. F. Mikrosk. Anat., 1888.

138 — Simonet, M. — Sur l'obtention de plantes géantes et polyploïdes après application de colchicine. C. R. Acad. d'Agr., t. XXIV, pp. 846-850, 1938.

139 — Stadler, L. J. — Some genetic effects of X-rays in plants. Jour. Hered. 21: 1-19. 1930.

140 — Stadler, L. J. — On the genetic nature of induced mutations in plants. Proc. VI Int. Congr. Genet. I: 274-294, 1932.

141 — Steidle, H. — « Etude sur la pharmacologie de l'indium ». — Archives Expt. Path. Pharmakol. 173-458, 65, 1933.

142 — Stone, L. H. A. — Effect of X-rays on the mitotic division of certain plants. An. Bot., 47, p. 815, 1933.

143 — Thomas, J. A. — Sur l'exogastrulation et l'inhibition du développement de la ciliature larvaire chez l'oursin, sous l'influence d'un azoïque sulfoné (corps 95, G.). C. R. Sté de Biol., T. CXXXVII. — Février 1943, p. 72.

144 — Thomas et Chevais, S. — Production expérimentale des mutations par les trois aminophénylsulfamides isomères, chez la mouche Drosophile. Action sur les cellules mâles. C. R. Sté de Biol., T. CXXVII. Mars 1943, p. 185.

145 — Thomas et Chevaix, S. — Variation sur taux des mutations provoquées par l'O. aminophénylsulfamides, chez la Drosophile suivant le délai compris entre le traitement du mâle et le croisement. C. R. Sté de Biol., T. CXXXVII, Mars 1943, p. 187.

146 — Tubiana, M. — La désorientation axiale des mitoses dans les cellules, épithéliomateuses. Thèse Médecine-Marseille 1944.

147 — Van Regemorter, D. — Les troubles cinétiques dans les racines chloralisées et leur portée pour l'interprétation des phénomènes normaux. La cellule, t. XXXVII, p. 43, 1926.

148 — Van Heerswynghels, J. — De l'action de la trypaflavine sur le thymus, les organes lymphoïdes, les mégacaryocytes de la rate, les surrénales et le pancréas. Arch. Int. Méd. Exp., t. IX, pp. 460-479.

149 — Verne, Menegeaux et P. Durel. — Contribution à l'étude des actions toxiques et bactériostatiques des sulfamides par la méthode des cultures de tissus. Presse Médicale, Décembre 1943, p. 681.

149 Bis — Verne et Sannié. — Etude de l'action toxique des cations sur les fibroblastes cultivés in vitro. C. R. Acad. Sciences, t. 196, p. 1246, 1933. — Recherches sur l'action des sels métalliques dans les cultures de tissus in vitro. Bull. Soc. Chim. Biol., t. XV, p. 1022-1042, 1933. — Recherches sur l'action des chlorures métalliques dans les cultures de tissus in vitro. Bull. Soc. Chim. Biol, t. XVII, p.678-689, 1935.

150 — Verne, J. et Vilter, V. — Etude de l'action de la colchicine sur les mitoses des fibroblastes cultivés in vitro. Concentration dite forte. C. R. Soc. Biol., t. CXXXIII, p. 618, 1940.

151 — Verne, J., et Vilter, V. — Mécanisme d'action de la colchicine employée en concentration faible sur l'évolution de la mitose dans les cultures de fibroblastes in vitro. C. R. Soc. Biol., t. CXXXIII, No 4, p. 621, 1940.

152 — Vignoli, L., Delphaut, J., Merland, R. — Toxicité comparée de l'indium. Comm. Sté Pharmacie. Montpellier. — Janvier, 1945.

153 — Vignoli, Poursines, Ollivier et Merland. — Lésions histopathologiques expérimentales obtenues chez la souris blanche par l'indium. Sté de Biologie de Marseille, 1944.

154 — Vignoli, L., Poursines, Y., Ollivier, H., Merland, R. — « Contribution à la toxicopathologie de l'indium ». Médecine Tropicale No 2, Juin 1945.

155 — Villedieu. — Contribution expérimentale à l'étude physiologique des saponines. — Thèse Pharmacie. — Toulouse No 72, 1939.

156 — Williams, Maud. — Some observations on the action of radium on certain plant cells. Annals Bot. 39: 547-562, 1925.

Planche I: EFFETS PHYSIOTOXIQUES:

A. — RAYONS X: T = témoins; de I à VI = tests recevant des doses croissantes (dont les valeurs sont inscrites sur chaque germoir) en des temps croissants. Remarquer l'inhibition progressive de la croissance des pousses.

B. — ULTRA-SONS: Photographie de l'expérience No 2, le germoir I recevant la plus faible dose et le germoir VIII la plus forte. Remarquer l'effet accélérateur croissant de I à V; l'effet inhibiteur ensuite.

C. — COLCHICINE: T_1 et T_2 témoins. De 1 à 11: doses décroissantes.

D. — Effets physiotoxiques et eutrophiques de la vitamine B_1; (o désigne les témoins.) Noter en 8, 9, 10 l'accélération.

E. — Effets physiotoxiques du venin d'Abeilles: En 0 témoins; en I accélération; en II accélération moins marquée.

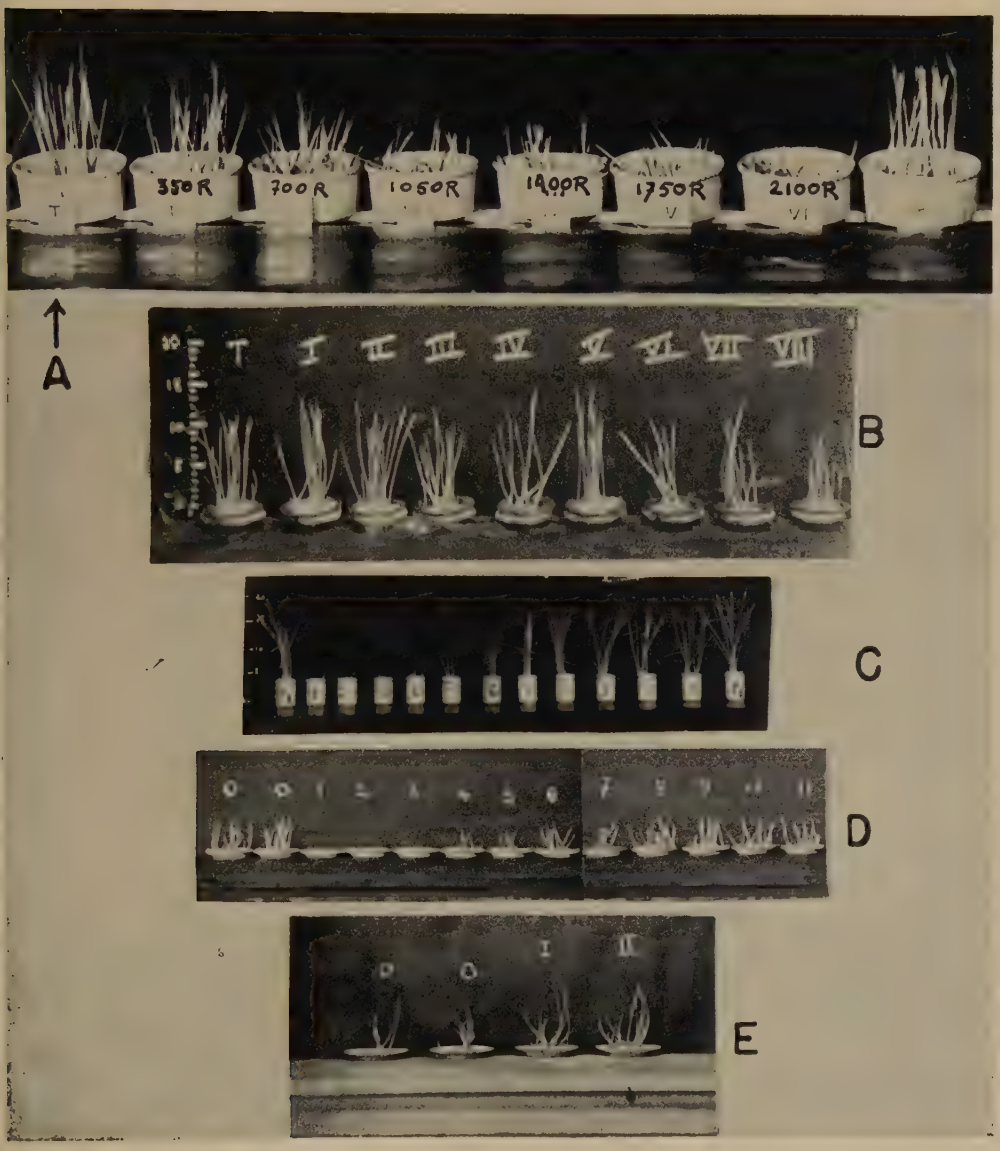


Planche I

Planche I bis: EFFETS PHYSIOTOXIQUES

ÉMANATION DU RADIUM: Plantules de 7 jours, les témoins sont à gauche; les tests, à droite, ont reçu 4.000 U.R. en 24 h.

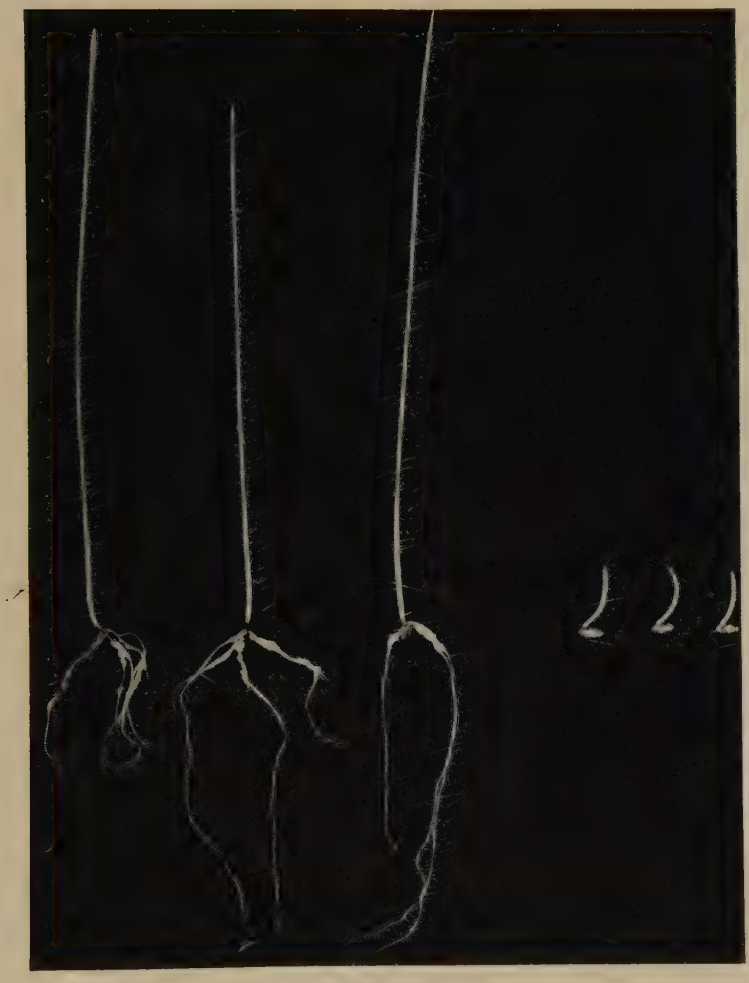


Planche I bis

Planche II: EFFETS CYTOTOXIQUES:

A. — Etalement de pointes radiculaires (G=25x), sur lequel on distinque de haut en bas: la coiffe (c), la zone méristématique (z.m) et la zone de différenciation (z.d).

B. — Même préparation (G = 200) obtenue sur une seule épaisseur de cellules, montrant la régularité de l'empilement cellulaire.

C. — INTOXICATION PAR LES RAYONS X: Polymorphisme et pléimorphisme nucléaires; noyaux en bâtonnet, cubique, circulaire, ficelé, en trait d'union, etc. Pycnose et lyse nucléaires importantes.

D. — RAYONS X: Condensation de la chromatine; aspects: poussiéreux, granité, grumeleux, vacuolaire.

E. — RAYONS X: mitose pentapolaire: mitose Gummy, avec un peloton de chromosomes aberrants, en division.

F. — RAYONS X: mitose Gummy, avec chromosomes aberrants, en voie de division selon un plan vertical.

G. — RAYONS X: pont de chromosomes tendu entre deux noyaux-fils.

H. — RAYONS X: Excrétion nucléaire.

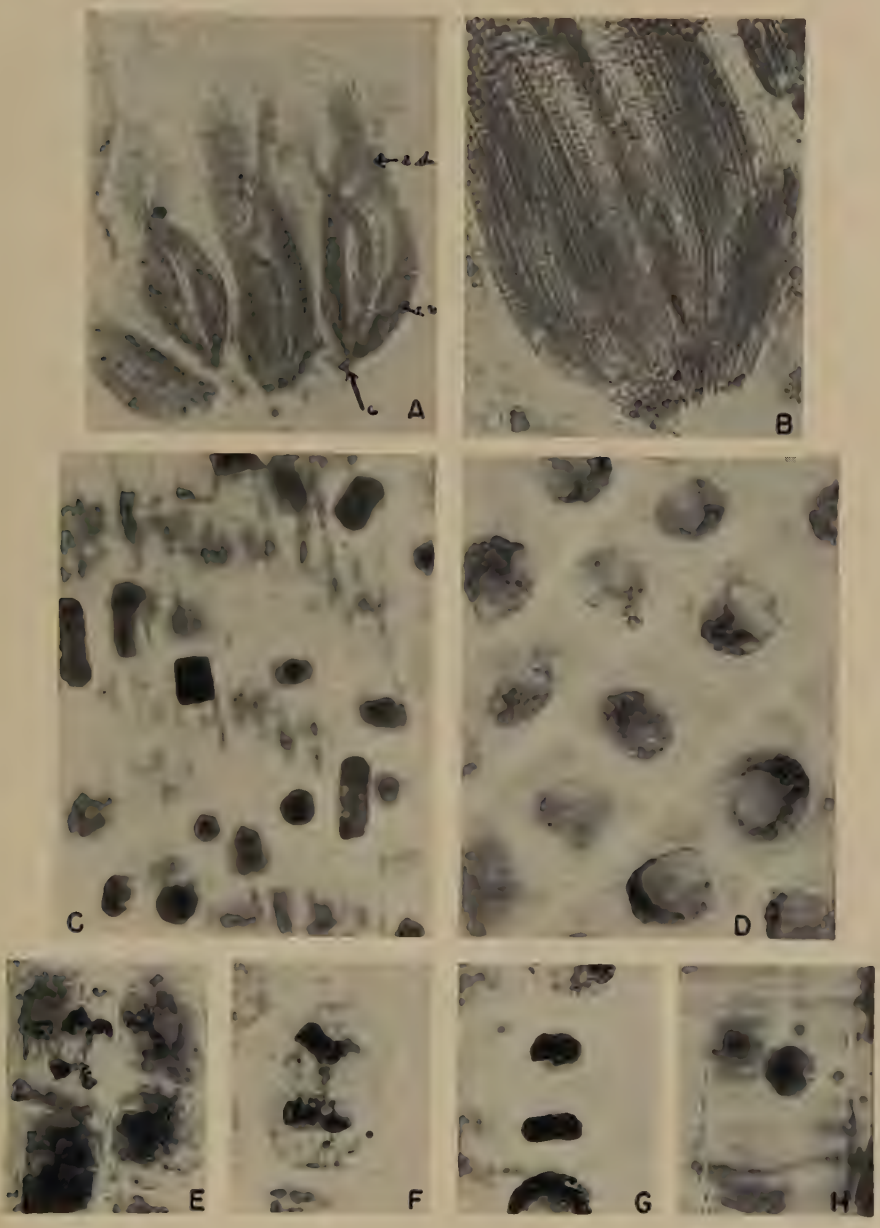


Planche II

Planche III: EFFETS CYTOTOXIQUES DE LA COLCHICINE:

A. — Vue histologique d'une tuméfaction radiculaire.

B. — Bivésiculation nucléaire et clivage latéral.

C. — Etranglement bilatéral du noyau.

D. — Clivage du noyau (polylobé, amiboïde). Remarquer l'aspect sphérique de la cellule.

E. — Lésions chromosomiennes prémétaphasiques; dispersion traînante des chromosomes.

F. — Déviation de l'axe des mitoses (30 à 45°).

G. — Noyau ficelé.

H. — Plage d'amitoses.

I. — Divers stades d'amitose (bivésiculation nucléaire, pseudo-prophase, noyau de restitution, cellule bi-nucléée).

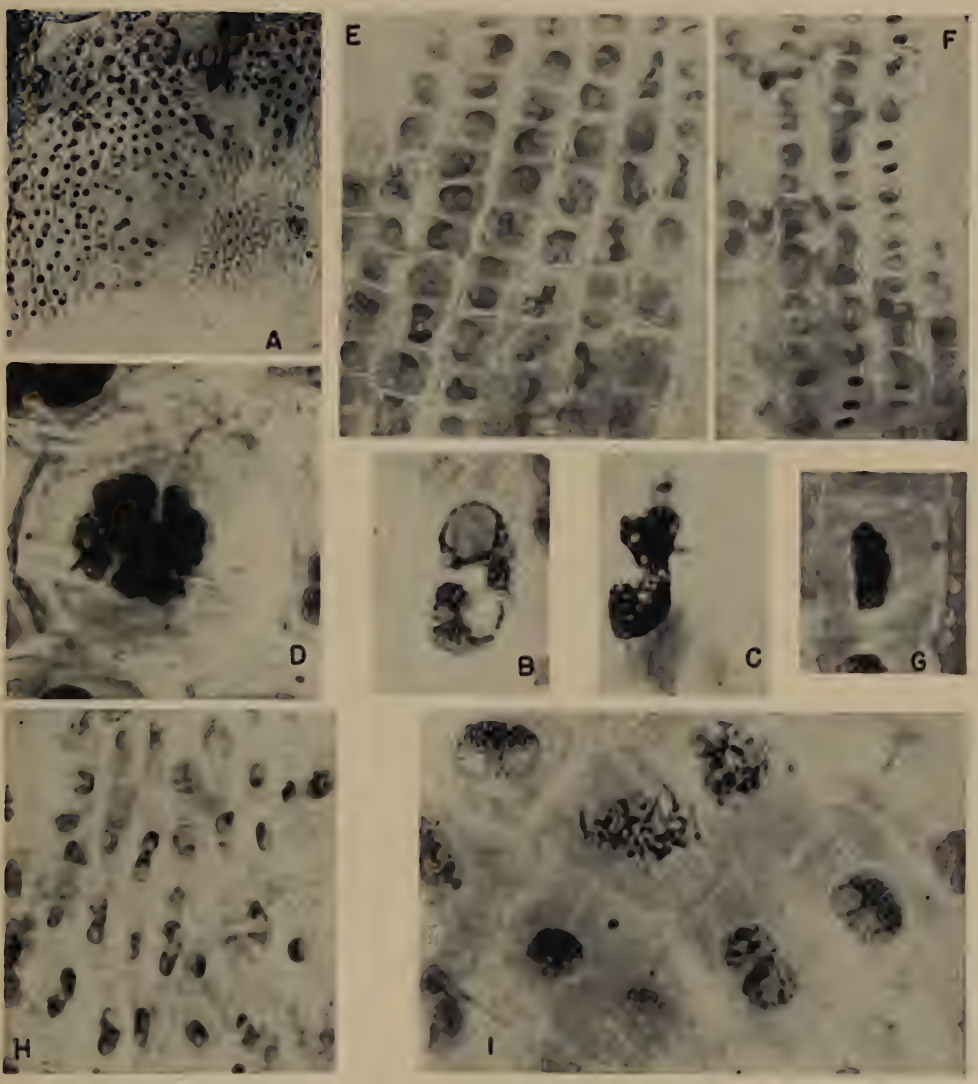


Planche III

Planche IV: EFFETS CYTOTOXIQUES:

A. — *Colchicine*: cellule à deux noyaux.

B. — *Colchicine*: Division atypique des noyaux, par encochage.

C. — *Colchicine*: Destruction nucléaire par caryorrhexis (fragmentation poussiéreuse).

D. — CACODYLATE DE SOUDE: Excrétion nucléaire; pycnose; excentration des noyaux.

E. — *Cacodylate de soude*: Plissement des parois cellulaires.

F. — *Trypaflavine*: En bas, à gauche, aberrance chromosomique. Au milieu, à droite: dispersion des chromosomes, noyau polyploïde.

G. — *Indium*: Pycnose et vésiculation nucléaire: aspect ratatiné des noyaux; chromatine spongieuse.

H. — *Indium*: Mitose gummy; noter le halo clair.

I. — *Indium*: Condensation tigroïde de la chromatine.

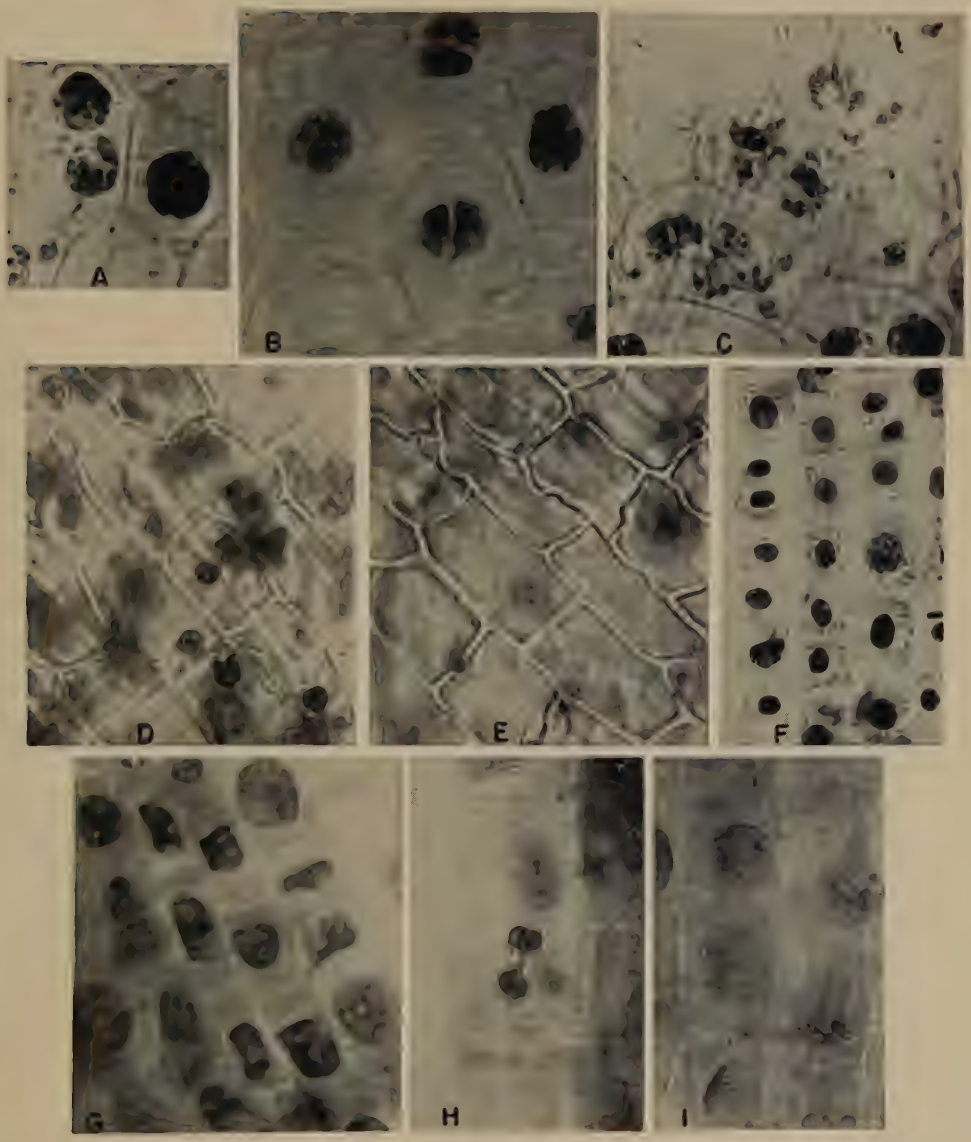


Planche IV

Planche V: EFFETS CYTOTOXIQUES

A. — VENIN D'ABEILLES: Stade réticulaire: la périphérie du noyau se cerne d'un arc de chromatine dense.

B. — *Venin d'Abeilles*: Stade de vacuolisation.

C. — *Venin d'Abeilles*: Stade de plissement et d'éclatement: Noyaux à contours anguleux et irréguliers; certains éclatent et se vident de leur contenu.

D. — *Venin d'Abeilles*: Déviation des mitoses et attardement chromosomique. Au centre: mitose gummy dont les deux noyaux-fils sont dans des plans divergents. A droite: autre mitose gummy.

E. — *Venin d'Abeilles*: Vésiculation et excentration nucléaires.

F. — *Lésions fondamentales*: Pycnose nucléaire.

G. — Noyaux étirés et « ficelés ».

H. — Noyaux à aspect réticulé.

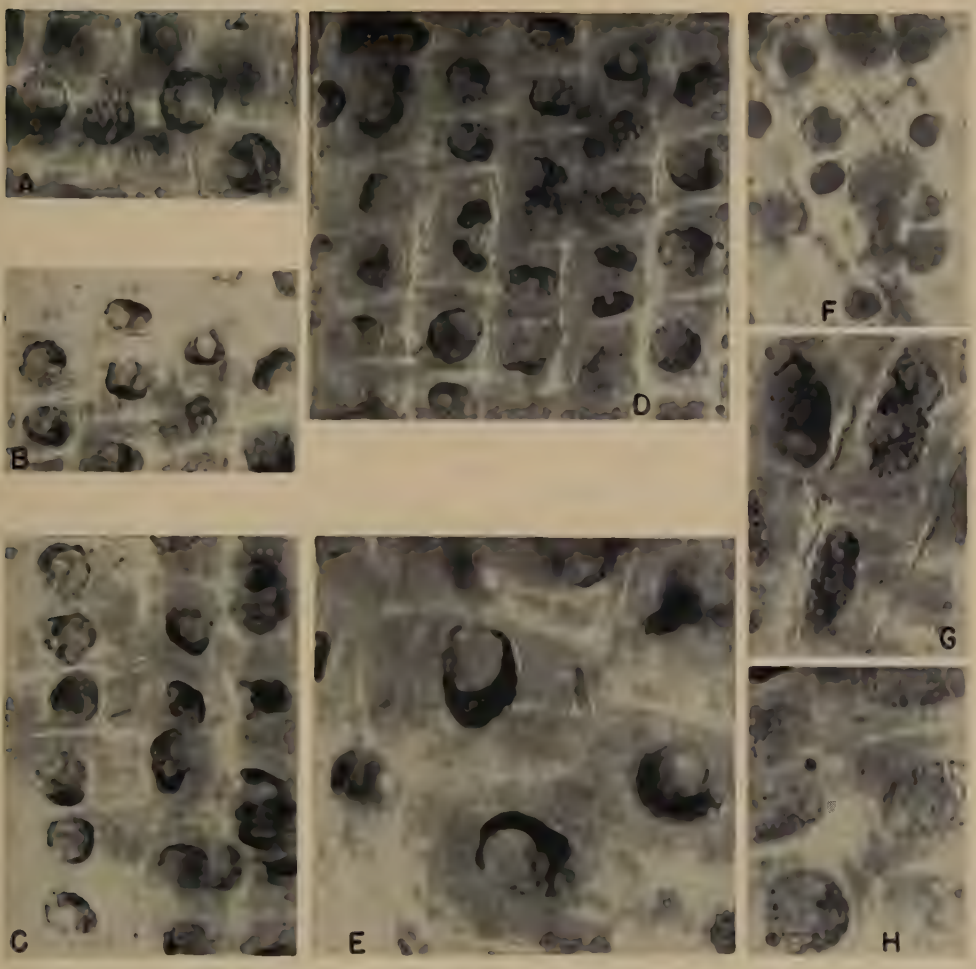


Planche V

IMPRIMÉ AU CANADA
PRINTED IN CANADA

Deuxième THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

ZOOLOGIE. - L'intersexualité chez les mammifères.

BOTANIQUE. - Les hormones de croissance.

Vu et permis d'imprimer
Aix, le 10 Décembre 1946
Le recteur de l'Académie d'Aix
BLACHE

Vu et approuvé
Marseille, le 9 Décembre 1946
Le Doyen de la Faculté des Sciences
E. TREYNARD